

# Kognisjon og emosjon ved depresjon

## *Medikamenteffekter*

Ragna Tørstad



Innlevert som hovedoppgave ved Psykologisk Institutt

UNIVERSITETET I OSLO

23.04.2014







# Kognisjon og emosjon ved depresjon

## - medikamenteffekter

**Ragna Tørstad, Universitetet i Oslo, 2014**

© Ragna Tørstad

2014

Kognisjon og emosjon ved depresjon - medikamenteffekter

Ragna Tørstad

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Sammendrag

Studien undersøker om mennesker med depresjon gjør det dårligere enn mennesker uten depresjon på en kognitiv oppgave, «Emo 1 - back», når negative følelsesuttrykk er involvert. Det er tidligere vist at mennesker med genetisk sårbarhet for depresjon gjør det dårligere i den negative betingelsen av Emo 1 – back enn kontroller. Det undersøkes om antidepressiv medisin er assosiert med bedre prestasjon i Emo 1 – back. To teoretiske antakelser begrunner valg av hypoteser og variabelmål. For det første at følelsesstimuli opptar kognitiv kapasitet og bevisst oppmerksomhet i tråd med trade - off - modeller for kognisjon og emosjon. For det andre at medikamentell behandling for depresjon påvirker prosessering av følelsesstimuli og har effekter som kan måles før humørbedring. Det teoretiske grunnlaget for disse antakelsene gjennomgås, samt hvordan den kliniske studien kan bidra til å belyse forskningsspørsmålene.

Studien finner en interaksjonseffekt mellom depresjonspasienter med og uten antidepressiv medisin, friske kontroller og prosessering av emosjonelle ansikter. Kontrollgruppen gjør det best i alle betingelser, og særlig mye bedre ved prosessering av negative ansikter (triste og fryktsomme). Behandlingsgruppen med medikamenter gjør det bedre enn behandlingsgruppen uten medikamenter i oppgaver som involverer negative ansikter. Dette kan støtte antagelsen om at antidepressive medikamenter er assosiert med en reversert kognitiv skjevhet som går spesifikt på negativt emosjonsinnhold.

Datainnsamling i denne kliniske studien fant sted på en voksenpsykiatrisk poliklinikk i forbindelse med undertegnede hovedpraksis på psykologstudiet. Arbeidet med studien og oppgaven har blitt veiledet av professor Nils Inge Landrø og postdoktor Rune Jonassen ved Forskningsenhet for klinisk nevrovitenskap, PSI, UiO. Forsøkspersonene er 50 kontrollpersoner fra en tidligere studie og 49 personer med aktuell depresjon fordelt på to behandlingsgrupper med og uten medikamenter. 16 av forsøkspersonene i depresjonsgruppene ble rekruttert av undertegnede gjennom den kliniske studien og 33 ble rekruttert i forbindelse med det tidligere forskningsprosjektet.

# Abstract

The study examines whether depression is associated with poorer performance in a cognitive paradigm, “Emo 1 – back” compared to performance in non - depressed, when the task is presenting negative stimuli. This have previously been shown in people with a genetic vulnerability for depression. The effect of antidepressant drugs on performance is examined. Theory concerning emotional processing in depression provides two assumptions that influences predictions and operationalization in this study. First, emotional stimuli load on cognitive capacity and are consciously processed, in line with trade off models for cognition and emotion. Additionally, medical treatment in depression effects emotional processing in a measureable way before a marked improvement in mood. These theories and how the clinical study can contribute will be reviewed.

There is an interaction between depressed with and without medication, healthy controls and differential processing of emotions. The controls have the greatest performance in all emotional categories, and are markedly better in the negative conditions (with sad and frightened faces). The depression group with medication has a better performance than the depressed without medication in negative categories. This supports the idea that antidepressives have a remediating effect on negative emotional biases in depression.

The clinical study was executed in an out-patient clinic for adults, where the author was taking a part of her education. Work related to the study and article writing were supervised by Professor Nils Inge Landrø and Post Doctor Rune Jonassen at Clinical Neuroscience Research Group at Department of Psychology, UiO. The participants are 50 healthy controls from an earlier research project and 49 depressed with and without medication. 16 of these were recruited for this study, and 33 were recruited in the previous research project.





# Forord

Arbeidet med denne oppgaven ble påbegynt høsten 2011. Jeg var i utgangspunktet interessert i å skrive om informasjonsprosessering knyttet til kliniske diagnoser og ble invitert til å bruke Emo 1 – back - paradigmet som er brukt i Jonassens forskning på depresjon. Min hovedpraksis på en voksenpsykiatrisk poliklinikk gjorde det aktuelt å studere paradigmet med depresjonspasienter i en klinisk setting, som ble behandlet både med og uten medikamenter. En stor takk rettes til mitt hovedpraksissted og korresponderende legekantor, som åpnet for dette. En takk rettes også til pasientene som deltok i studien og veiledere Rune Jonassen og Nils Inge Landrø.



# Innholdsfortegnelse

1	Kognisjon og emosjon ved depresjon - medikamenteffekter.....	1
1.1	Innledning.....	1
1.1.1	Trade off – modeller for kognisjon og emosjon.....	3
1.1.2	Effekter av medikamentell behandling på emosjonell prosessering .....	6
1.1.3	Nevrobiologiske funn.....	7
1.1.4	Studie av Emo 1 - back – utførelse ved depresjon med og uten medikamentell behandling .....	9
1.2	Design og metode .....	10
1.2.1	Rekruttering og utvalg.....	10
1.2.2	Tilordning til grupper .....	11
1.2.3	Prosedyre .....	12
1.2.4	Emo 1 – back..... <b>Feil! Bokmerke er ikke definert.</b>	
1.2.5	Tilleggsmål.....	13
1.2.6	Medikamenttype.....	14
1.2.7	Sensitivitet.....	14
1.2.8	Statistiske verktøy .....	14
1.3	Etiske aspekter.....	15
1.4	Resultater.....	15
1.4.1	Enveis ANOVA.....	15
1.4.2	Repeated measures – analyser (blandet mellom – innen – gruppe - design) .....	17
1.5	Diskusjon.....	18
1.5.1	Automatisk oppmerksomhetsskjevheter.....	22
1.5.2	Kognitive trade off - effekter .....	26
1.5.3	Videre forskning på kognisjon og emosjon.....	30
1.5.4	Mulige implikasjoner .....	31
1.6	Konklusjon.....	33
	Litteraturliste .....	36

# 1 Kognisjon og emosjon ved depresjon

## - medikamenteffekter

### 1.1 Innledning

Depresjon forbindes med et negativt syn på verden, en selv og framtiden (Beck, 1967). Dette ledsages av negative følelser som tristhet og irritasjon. Opplevelse av håpløshet, nedstemthet og tap av interesse for ting man vanligvis liker å gjøre er kjernesymptomer ved depresjon (Feliciano & Arean, 2007). Andre beskriver at de kjenner færre følelser og har færre følelsesuttrykk (Monsen & Solbakken, 2013).

Negative følelser og kognitive perspektiver er ikke i seg selv uhensiktsmessige for individets overlevelse og utvikling. Følelser er sentrale for menneskers fungering og uten disse vil en vanskelig kunne navigere i verden (Tomkins, 1992). Negative kognitive perspektiver kan være rettmessige og påkrevde for å skape reorientering hos individet. Men ved depresjon antar man at psykologiske og nevrobiologiske forandringer bidrar til en maladaptiv skjevhet i tanker og følelser (Drevets, Bogers, & Raichle, 2002). Dramatiske livshendelser kan føre til en overvekt av negative tanker og følelser, men ved depresjon bidrar mekanismer i individet til at negative tanker og følelser dominerer. En bedre forståelse av slike basale mekanismer vil kunne bidra i forebygging og behandling av depresjon.

Denne studien vil belyse hvordan negative tanker og følelser samspiller i oppgaveløsning ved depresjon. Det har lenge vært kjent at basale kognitive funksjoner har betydning for utvikling av depresjon (Lyche, Jonassen, Stiles, Ulleberg, & Landro, 2011). Utvikling, opprettholdelse og tilbakefall av depressive symptomer kan skyldes at noen av oss er emosjonelt reaktive eller labile, men også nedsatt evne til å nedregulere negativ affekt. Eksperimentelle paradigmer som evner å fange komplekse interaksjoner mellom emosjon og kognisjon vil derfor være spesielt egnet til å belyse faktorer som er viktige for både utvikling og behandling av depresjon.

Endret informasjonsprosessering som en del av symptombildet ved depresjon var sentral i Becks kognitive teori fra 1967. Siden dette har kliniske studier bekreftet at depresjon er

forbundet med negative oppmerksomhetsskjevheter<sup>1</sup>. Disse operasjonaliseres som tendensen til å raskt oppdage negative stimuli eller treghet i å oppdage positive stimuli, i enkle oppgaver som måler passive aspekter ved informasjonsprosessering (Bradley, Mogg, & Lee, 1997; Harmer, Goodwin, & Cowen, 2009, 2010). I følge Becks kognitive teori vil negative stimuli prosesseres nærmest ubevisst fordi de passer inn i et negativt kognitivt skjema. Et økende utvalg av negative stimuli som prosesseres automatisk, bidrar til en bekreftelse av negative skjemaer som «jeg duger ikke til noe» eller «andre mennesker vil alltid prøve å utnytte meg». Disse skjemaene er i seg selv bevisstgjorte, og former individets overordnede syn på verden.

Tidlige nevroavbildningsstudier av depresjon har avdekket “limbiske” strukturer som opphavet til emosjonell oppmerksomhet og opplevelse (Papez, 1937). Mange av de limbiske strukturene er subkortikale og antas å være viktige for den initiale kroppslige aktiveringen i møte med emosjonelle stimuli. Denne er viktig for blant annet læring av ubevisste forbindelser og rask respons på trusler (Pavlov, 1928). Overaktivitet i det limbiske systemet er satt i sammenheng med en “beckiansk” tankegang (Harmer et al., 2009) der den initiale informasjonsprosesseringen er ubevisst, men over tid fører til bekreftelse av et negativt skjema på et overordnet kortikalt nivå. I følge denne forskningstradisjonen kan den «negative sirkelen» ved depresjon brytes gjennom å påvirke automatisk skjevhet i oppmerksomhet (se f. eks Harmer et al, 2009). Det har blitt gjort en rekke nevrobiologiske studier som viser endret kognitiv aktivitet knyttet til emosjonsprosessering. Hjerneområder knyttet til kognitiv nedregulering er endrede ved depresjon (Price & Drevets, 2010).

Studien som presenteres i denne oppgaven bygger på nevrovitenskapelige studier av normal «trade – off» mellom emosjon og kognisjon (Wyble, Sharma, & Bowman, 2008) og hvordan genetisk sårbarhet for depresjon påvirker denne (Jonassen et al., 2013). Trade - off betyr at flere prosesser deler på en ressurs og kan oppta ressurser fra hverandre. Studier av trade – off - effekter måler en aktiv del av informasjonsprosessering, som å opprettholde kognitiv kontroll i en oppgave over tid. «Emo 1 – back» - oppgaven (Jonassen et al., 2013) benyttes i denne studien for å måle trade – off – effekten av emosjon på kognisjon ved depresjon med og uten medikamentell behandling. I oppgaven innføres et aspekt av emosjonell oppmerksomhet til en type oppgave som vanligvis brukes for å måle kognitiv prosessering.

---

<sup>1</sup> «Skjevhet» brukes for det fagpsykologiske uttrykket «bias».

Det undersøkes om emosjonelle stimuli svekker kognitiv kontroll og arbeidsminne og hvorvidt dette medieres av depresjon.

### 1.1.1 Trade off – modeller for kognisjon og emosjon

Modeller for trade off mellom kognisjon og emosjon forklarer hvordan emosjonelle stimuli og kognitive oppgaver har en gjensidig negativ effekt på prestasjon. I følge disse trekker emosjonelle og kognitive oppgavekvaliteter på de samme prosesseringsressursene. Dermed fører prosessering av emosjonelle stimuli til mindre prosessering av andre oppgavekvaliteter og omvendt (se f. eks. (Bush, Luu, & Posner, 2000; Price & Drevets, 2010). Emosjonelle stimuli betegnes som framtreddende fordi disse har en forrang i prosessering hos alle mennesker (Price & Drevets, 2010). Dette belyses gjennom Wyble et al. (2008) sin trade off – modell som forklarer hvordan emosjon trekker på kognisjon i det emosjonelle STROOP – paradigmet.

Den tradisjonelle STROOP – effekten knyttes vanligvis til enkeltledd, men kognitiv kontroll i en STROOP - oppgave må opprettholdes over lengre tid, flere ledd og hele oppgavesekvenser. I STROOP – oppgaver ser man generelt at STROOP – effekten minsker når det er mange inkongruente stimuli i oppgaven. Inkongruente stimuli setter større krav til å undertrykke en impuls til å lese ordet i stedet for å benevne fargen, og man svarer mer riktig etter at inkongruente stimuli har opptrådt i oppgaven. Dette skyldes i følge modellen til Wyble et al. (2008) at kognitiv kontroll øker som følge av kognitiv konflikt. På den andre siden reduseres kognitiv kontroll ved et økende antall negative stimuli i en emosjonell STROOP – oppgave (Tzelgov, Henik, & Berger, 1992). Negative stimuli fører til dårligere prestasjon på påfølgende oppgaveledd. Dette innebærer at overordnede tankeprosesser påvirkes, i det effekten fra ett ledd dras med til neste ledd. Dette er et eksempel på hvordan emosjon påvirker kognisjon negativt. I følge Wyble et al. (2008) skyldes det en økt trusselberedskap til fordel for kognitiv kontroll. Kognisjon kan også påvirke emosjonell prosessering. I følge denne modellen vil økt kognitiv kontroll etter konflikt i inkongruente ledd minske prosessering av påfølgende negative stimuli. Det vil redusere den inhiberende effekten av negative stimuli på kognitiv kontroll. Kognitiv og emosjonell prosessering påvirker hverandre gjensidig.

Langtidseffekter av negative stimuli på prestasjon i en emosjonell STROOP - oppgave er i større grad et mål på kognitiv kontroll enn emosjonell STROOP - effekt på enkeltledd. Økt

umiddelbar oppmerksomhet mot hver enkelte negative stimulus forklarer ikke at prestasjonen svekkes mer på neste stimulus i oppgaven (Wyble et al., 2008). Wyble et al. (2008) sin STROOP-modell og Emo 1 – back – paradigmet i denne studien skiller seg fra studier som måler oppmerksomhet knyttet til ett og ett ledd, som ansiktsgjenkjenningsparadigmer og dot – probe - oppgaver. Men man kan anvende et langtidsperspektiv også på dot – probe –oppgaver med følelsesstimuli og finner da en langtidseffekt av økende andel negative stimuli i oppgaven (Koster, Crombez, Verschuere, & De Houwer, 2004; Yiend & Mathews, 2001).

”Attentional load theory” (Lavie, Hirst, de Fockert, & Viding, 2004) representerer en annen modell for trade - off mellom kognisjon og emosjonelle distraktorer. I denne modellen prosesseres distraktorer først gjennom en passiv, perseptuell mekanisme og deretter gjennom en aktiv mekanisme som involverer kognitiv kontroll. Den passive mekanismen forutsetter en kvantitativ begrensning i oppmerksomheten. Det innebærer at visuell persepsjon av en distraktor skjer hvis det er få stimuli i selve oppgaven som skal prosesseres.

I tråd med den «passive, perseptuelle mekanismen» er det funnet at emosjonelle stimuli bare perseptueres hvis det perseptuelle kravet er lavt. (Koster et al., 2004; Mitchell et al., 2007; Pourtois, Spinelli, Seeck, & Vuilleumier, 2010). Det strider mot prinsippet om automatisitet i emosjonell prosessering og støtter at emosjonelle stimuli krever oppmerksomhetsressurser for å prosesseres (Oliveira et al., 2013). I Emo 1 – back - oppgaven vil den emosjonelle stimulusen alltid prosesseres, fordi den er en del av selve oppgaven. Dermed blir den aktive mekanismen for kognitiv kontroll aktuell.

Når en distraktor er perseptuert, bestemmer det kognitive kravet i oppgaven prosessering av distraktoren (Oliveira et al., 2013). Forholdet mellom ladning i oppgaven og emosjonell distraksjon er motsatt av i passiv mekanisme. Høyt krav til arbeidsminnet krever flere kognitive ressurser og konkurransen mellom prosessering av oppgaven og emosjonelle distraktorer blir større. Dette øker sjansen for å bli distraheret av emosjonelle stimuli.

Oppgaven i denne studien setter et høyt krav til arbeidsminnet. I følge attentional load theory vil det gjøre at distraktorer som negative stimuli påvirker oppgaveløsning. Distraksjon skyldes at det ikke er kognitive ressurser tilgjengelig til prosessering av både oppgaven og emosjonelle stimuli (Lavie et al., 2004). Negative stimuli blir i følge attentional load theory gjenstand for kognitiv nedregulering, og kognitiv nedregulering av negative stimuli i Emo 1 – back – paradigmet kan svekke kognitiv kontroll av oppgavesettet.



Emosjonell prosessering skjer ikke ubetinget. Motivasjon til å utføre den kognitive oppgaven, gjør at emosjonell prosessering minker (Oliveira et al., 2013). Det er et eksempel på at kognitiv prosessering påvirker emosjonell prosessering negativt. En annen faktor som påvirker prosessering av emosjonelle stimuli og dermed distraksjon, er personlig relevans. Personlig relevante stimuli krever mer oppmerksomhet og kognitiv kapasitet enn andre stimuli (Oliveira et al., 2013). Dermed vil de ta mer kapasitet fra selve oppgaven. Depresjonsrelevante stimuli kan være personlig relevante hos mennesker med depresjon. Selv om både Jonassen et al. (2013) og Tzelgov et al. (1992) finner en trade - off - effekt av følelsesstimuli også hos friske, er denne effekten mest uttalt ved genetisk sårbarhet for depresjon (Jonassen et al., 2013). Det er ikke gitt at negative temaer er personlig relevante for mennesker med genetisk sårbarhet for depresjon. En økt kognitiv trade - off av emosjonelle stimuli kan skyldes at disse bruker mindre effektive kognitive ressurser på å redusere prosesseringen av emosjonelle stimuli.

Den generelle trade - off - effekten mellom emosjon og kognisjon fører til en dempende effekt av emosjonelle stimuli på prosessering av andre oppgavestimuli. I følge attentional load theory vil emosjonelle stimuli konkurrere om kognitiv kapasitet i en oppgave. I følge modellen til Wyble et al. (2008) vil det å øke kognitiv kontroll av oppgaverelevante aspekter ved stimuli ha en dempende effekt på emosjonsprosessering. Den generelle trade – off – effekten mellom emosjon og kognisjon vil føre til uhensiktsmessig prosessering av følelsesstimuli i en kognitiv oppgave, og gå ut over måloppnåelse i oppgaven hos alle mennesker.

Dette er i tråd med et «top – down» - perspektiv på emosjonsprosessering (Jonassen et al., 2013). Det går ut på at følelsesstimuli prosesseres bevisst og at det finnes en skjevhet i kognitiv, basal emosjonsprosessering ved genetisk sårbarhet for depresjon. En slik skjevhet kan også finnes i aktuell depresjon. Det utfordrer et syn på emosjonelle prosesseringsskjevheter som «bottom up – prosesser», der det kun er summen av prosesserte følelsesstimuli som prosesseres bevisst.

### 1.1.2 Effekter av medikamentell behandling på emosjonell prosessering

Prosessering av emosjonelle stimuli påvirkes av antidepressiva (AD). Gjenkjenning av ansiktsuttrykk som viser frykt og tristhet reduseres, gjenkjenning av positive ansiktsuttrykk øker og positiv validering og hukommelse øker (Harmer et al., 2010; Harmer, Shelley, Cowen, & Goodwin, 2004). Effektene er motsatt rettede i forhold til negative prosesseringsskjevheter i depresjon.

AD bidrar på sikt til humørbedring ved depresjon (Thase & Jindal, 2004) men ikke gjennom å virke som ”lykkepiller”. Typiske ”mood enhancers” som psykostimulantia er ikke klinisk brukbare mot depresjonssymptomer, og AD bedrer ikke humøret reliabelt hos friske (Harmer et al., 2009). Endring av emosjonell skjevhet i oppmerksomhet kan skape ringvirkninger av effekter som fører til humørbedring (Harmer et al., 2009). Økt kognitiv nedregulering kan føre til en indirekte endring i hukommelsesskjemaer i det bevisst prosessering frigjøres til andre stimuli enn følelsesstimuli. Dette kan medieres av økt plastisitet i områder involvert i emosjonsregulering (Jonassen & Landrø, 2014) og hukommelsesområdet hippocampus (Manji et al., 2003).

*Serotonin spiller en viktig rolle for kortikal utvikling, ved å forme nevronal aktivitet gjennom å regulere synaptisk plastisitet og nevronale aktivitetsmønstre for serotonerge og ikke-serotonerge nevroner (Jonassen, 2012, s 10).*

Antidepressiva kan gjøre at systemene for kognitiv nedregulering endres ved gjentatt emosjonsaktivering, slik at kognitiv nedregulering øker. «Kneet» til anteriore cingulate korteks (ACC) ligger nært opp til den framre delen av forhjernen og er assosiert med samspillet mellom emosjon og kognisjon. I denne delen av ACC har man funnet den største tettheten av 5 – HTT – serotonintransportører innen menneskelig korteks (Bush et al., 2000). Dette er også målsonen for flest kommunikasjonsbaner fra amygdala. Dette området er involvert i følelses - *aktivering*, og bidrar til nedregulering av amygdala via den bakre delen av ACC (Bush et al., 2000). Dette kortikale området forbindes med bevisst prosessering av følelser (Mayberg et al., 1999). Forhøyet aktivitet i kneet til ACC ved depresjon predikerer bedring ved bruk av AD medikamenter (Pizzagalli et al., 2001). AD virker på dette området ved å senke aktiviteten. I tillegg senkes aktiviteten i deler av den fremre hjernen som forbindes med bevisst prosessering. Også aktivitet i et system der limbiske og prefrontale

delers kommuniserer, senkes (Drevets et al., 2002; Price & Drevets, 2010). Dette støtter at AD har en virkning på bevisst prosessering av følelser.

Resultatene av forskning på variasjon i serotoninfunksjon er konsistente. Det er funnet redusert uttrykk av 5-HTT-reseptoren for serotoninopptak og abnormal serotoninfungering ved depresjon (Jonassen & Landrø, 2014). AD kan endre abnormal fungering på mange nivåer: Gener, hormonbalanse, serotoninmengde og ulike nevrotransmitteres fungering (Price & Drevets, 2010). En populær hypotese er at SSRI blokkerer 5-HTT reseptorer med en isolert sett stimulerende effekt på serotonintransmisjon i noen hjerneområder.

I denne studien behandles den ene depresjonsgruppen med serotonerge og noradrenerge AD. Disse hemmer reopptak av serotonin og noradrenalin respektivt. Serotonin antas å ha effekt på hjerneområder forbundet med emosjonell prosessering og modulerer uttrykk av noradrenalin og en rekke andre nevrotransmittere (Jonassen, 2012). Serotonin inngår i et fininnstilt samspill med disse, og økt serotoninnivå i områder som ACC kan ha både inhiberende og stimulerende effekt på serotonintransmisjon i andre nervebaner (Jonassen & Landrø, 2014).

En stor del av benyttede antidepressive medikamenter er SSRI – og SNRI – preparater (Arentz - Hansen & Moen, 2008). Harmer et al. (2004) og Harmer et al. (2010) har funnet sammenlignbare effekter av serotonerge og noradrenerge medikamenter på emosjonelle skjevheter i prosessering, med unntak av at SSRI har en spesifikk effekt på trussel - reaktivitet som øyeblunk som noradrenerge AD ikke har (Harmer et al., 2009). Dette antyder at en felles, overlappende mekanisme er viktig i deres terapeutiske effekter (Harmer et al., 2009).

Slike effekter er funnet hos mennesker med klinisk depresjon før en humørendring har vært observerbar. Det støtter at medikamenter virker på et basalt prosesseringsnivå i depresjon og at endringer på et slikt nivå ikke er en sekundær effekt av humørendring. En hypotese om at AD påvirker kognitiv kontroll av emosjonelle stimuli står ikke i motsetning til studier som avdekker endret emosjonell oppmerksomhet. En slik hypotese kan imidlertid bare støttes ved å undersøke kognitive aspekter ved informasjonsprosessering.

### 1.1.3 Nevrobiologiske funn

Nyere nevrobiologiske studier støtter i likhet med de tidligste studiene at overaktivitet i limbiske områder er involvert ved depresjon (Price & Drevets, 2010). Imidlertid dras mediale prefrontale korteks og assosierte hjerneområder fram som de viktigste områdene for abnormal

emosjonsprosessering. Det gjelder særlig to nettverk som forbinder orbitale og mediale prefrontale korteks (OMPFC) med sansesentret thalamus (Price & Drevets, 2010). ACC er en forlengelse av kneet til prefrontale korteks (Price & Drevets, 2010), som deltar i disse gjensidige forbindelsene (Russchen, Bakst, Amaral, & Price, 1985). Det at funksjonen til ACC påvirkes av abnormal serotoninfungering (Jonassen, 2012) gjør dette til et relevant område for endrede forbindelser mellom limbiske og kortikale strukturer ved depresjon.

Når mennesker med depresjon presenteres for negative stimuli, har de abnormalt forhøyet aktivitet i limbiske områder (Fu et al., 2004; Surguladze et al., 2005). Denne aktiviteten er også større enn hos friske i en hviletilstand (Drevets, 2000). Normalt fører limbisk aktivitet til økt inhibering fra kortikale områder (Schlosser et al., 2008), men ikke i like stor grad ved depresjon (Grimm et al., 2008; Matsuo et al., 2007; Walter, Wolf, Spitzer, & Vasic, 2007). Men i noen utvalgte kortikale områder finner man økt aktivitet knyttet til emosjonelle stimuli, som også er betegnende på utførelsen av en kognitiv oppgave ved depresjon (Fitzgerald, Laird, Maller, & Daskalakis, 2008). Dette er aktivitet i områder som forbindes med validering av emosjonelle stimuli, høyre og venstre ventrolaterale PFC. Aktivitet i disse områdene knyttes til bevisst følelsesprosessering (Beevers, Pacheco, Clasen, McGeary, & Schnyer, 2010; Price & Drevets, 2010). Økt kognitiv aktivitet knyttet til validering av emosjonelle stimuli kan skyldes at hyperaktivitet i limbiske områder ikke følges opp av kognitiv kontroll.

Den atferdsmessige implikasjonen av svekkede gjensidige ruter mellom kortikale og limbiske hjerneområder, er persevererende atferd hvor aktiverte emosjonelle forbindelser ikke kan overstyres. Forventning om en belønning, et negativt tankesett og validering av stimuli følger gamle mønstre. Dermed svekkes dannelsen av nye stimulus-belønning – assosiasjoner og endring i validering av stimuli (Price & Drevets, 2010). Prestasjon på Emo 1 – back krever implementering av et nytt oppgavesett og evnen til å overstyre prosessering av negative stimuli. Svekket kortikal kontroll av limbiske områder vil kunne hemme en slik strategisk atferd.

Disner, Beevers, Haigh, and Beck (2011) sammenfatter hjerneavbildningsstudier med beskrivelsen av kognitive symptomer i Beck's modell. De argumenterer for at svekket kognitiv kontroll kan være ødeleggende for et adaptivt og positivt bilde av verden og sosiale interaksjoner. Denne studien undersøker målrettet kognisjon i basal informasjonsprosessering. Det kan bidra til å forklare andre depresjonssymptomer enn endret tematisk tankeinnhold.

#### **1.1.4 Studie av Emo 1 - back – utførelse ved depresjon med og uten medikamentell behandling**

Emo 1-back - paradigmet brukes for å teste kognitive aspekter som arbeidsminne, oppmerksomhetsskift og visuell sammenligning i en gruppe mennesker med klinisk depresjon som sammenlignes med en kontrollgruppe. Prestasjon i negative betingelser sees i forhold til nøytral betingelse, for å spesifikt kunne belyse eksekutiv fungering knyttet til negative stimuli.

Et av forskningsspørsmålene er hvorvidt mennesker med depresjon gjør det dårligere i negative emosjonsbetingelser av Emo 1-back enn friske kontroller og om dette er spesifikt knyttet til negativt emosjonsmateriale relativt til positivt og nøytralt emosjonsinnhold. Det andre forskningsspørsmålet er om klinisk bruk av AD er assosiert med endret kognitiv emosjonsprosessering i Emo 1 - back. Disse spørsmålene vil dekkes av følgende hypoteser.

H1: Depresjonsgruppene vil ha større forskjell i andel nøyaktige svar i nøytral og tristhets - betingelse, innad i gruppen, enn gruppen med friske kontroller. Det vil være lavest andel korrekte svar i tristhet – betingelse hos depresjonsgruppene.

H2: Depresjonsgruppene vil ha større forskjell i andel nøyaktige svar i nøytral og frykt - betingelse, innad i gruppen, enn gruppen med friske kontroller. Det vil være lavest andel korrekte svar i frykt – betingelse hos depresjonsgruppene.

H3: Depresjonsgruppen der man bruker AD medikamenter, vil ha mindre forskjell i andel nøyaktige svar i nøytral og tristhets – betingelse, innad i gruppen, enn depresjonsgruppen der man ikke bruker AD medikamenter. Det vil være lavest andel korrekte svar i tristhet - betingelse hos depresjonsgruppen uten AD

H4: Depresjonsgruppen der man bruker AD medikamenter, vil ha mindre forskjell i andel nøyaktige svar i nøytral og frykt – betingelse, innad i gruppen, enn depresjonsgruppen der man ikke bruker AD medikamenter. Det vil være lavest andel korrekte svar i frykt – betingelsen hos depresjonsgruppen uten AD.

## 1.2 Design og metode

Studien benytter et naturlig eksperimentelt innen - mellom – gruppe - design. De uavhengige variablene er medikamentbruk/ikke medikamentbruk og depresjon/ikke depresjon. Den avhengige variabelen er responsstil på Emo 1 – back – paradigmet, gitt av andel korrekte responser på fire ulike emosjonsbetingelser; trist, fryktsom, nøytral og glad. Drøyt halvparten av den kliniske depresjonsgruppen behandles med AD. Dette gjør det mulig å undersøke eventuelle sammenhenger mellom bruk av AD og prestasjon på Emo 1 - back.

Data fra en kontrollgruppe uten depresjon fra et tidligere forskningsprosjekt med Emo 1 - back brukes som sammenligningsgrunnlag for dataene fra den kliniske gruppen.

### 1.2.1 Rekruttering og utvalg

Rekrutteringen av deltakere skjedde i forbindelse med hovedpraksis på profesjonsstudiet i psykologi, ved en voksenpsykiatrisk poliklinikk. Deltakere ble rekruttert både fra poliklinikken og det korresponderende legesenteret. Pasientene var over 18 år og begge kjønn er inkluderte. Studien rettet seg mot mennesker med depresjon som var inne i det offentlige behandlingssystemet i et stort, avgrenset område.

Inklusjonskriteriene, som førte til forespørsel om å delta i studien, er at pasienten var over 18 år, hadde en depresjonsdiagnose, og var i behandling med eller uten AD eller at behandling skulle igangsettes. Eksklusjonskriteriene, som ville hindre forespørsel om å delta i studien, er bipolar lidelse, impulsivitet (f. eks ville antisosial personlighetsforstyrrelse, borderline personlighetsforstyrrelse og hyperkinetisk forstyrrelse føre til eksklusjon), aktuell psykoseproblematikk og aktuelt rusmisbruk eller - avhengighet. Behandlere indikerte hvilke av deres pasienter som var aktuelle for deltakelse i studien ut fra inklusjons - og eksklusjonskriteriene. Deretter ble pasientene spurt av administrativt personale om de godtok å bli spurt om deltakelse før de ble kontaktet av prosjektarbeider. Alle skrev under på et informasjons – og samtykkeskjema før selve studiedeltakelsen.

Videre seleksjon ble gjort på bakgrunn av det forsøkspersonene svarte på Beck`s Depression Inventory II (BDI) (Beck, Steer, & Brown, 1996) og et spørreskjema som blant annet kartla sykdomshistorie og utdanning. De videre eksklusjonskriteriene var BDI - skåre under 10, stoffskifteproblematikk, epilepsi, organisk hjerneskade og behandling med AD uten

serotonerge eller noradrenerge effekter. 19 personer deltok i den kliniske studien, og etter videre seleksjon ble 16 av disse inkludert i det endelige utvalget. Pasientmassen ved stedene som har bidratt med rekruttering er blandet med tanke på diagnose, og det tillates noe komorbiditet ut over eksklusjonskriteriene.

En kontrollgruppe uten depresjon har vært tilgjengelig fra et tidligere prosjekt som har benyttet Emo 1 back - paradigmat; «The effect of serotonin polymorphisms and gender on cognitive control in depression and healthy subjects» med prosjektnummer 175387. Denne ble trukket ut på bakgrunn av manglende aktuell depressiv lidelse, BDI-skåre under 10, og fravær av bruk av AD, for å kunne gjøre en sammenligning der medisinbruk ikke var en påvirkende faktor. Disse er blandet med tanke på genetisk sårbarhet for depresjon og sårbarhet gitt ved tidligere depressive episoder. De samme eksklusjonskriteriene som i behandlingsgruppen ble brukt. Blant de 260 uten nåværende depressiv lidelse, ble 73 ekskludert og det sto igjen et utvalg med friske kontrollpersoner med 187 personer. Disse ble så matchet i kjønn og alder til hver av behandlingsgruppene og den endelige kontrollgruppen er bestående av 50 personer.

Det ble trukket ut supplerende forsøkspersoner til behandlingsgruppene fra dette utvalget. Disse ble valgt ut fra de 75 personene som ble ekskludert fra den friske kontrollgruppen pga. aktuell depresjon. De samme kriteriene ble brukt for utvelgelse, som i utvalget i den opprinnelige behandlingsgruppen. I alt 33 personer fra dette utvalget tilfredsstilte kriteriene og ble inkludert i studien.

Til sammen med de 16 som ble rekruttert i forbindelse med denne studien, utgjorde utvalget med deprimerte 49 personer. 22 ble ikke behandlet med medikamenter, og 27 ble behandlet med medikamenter.

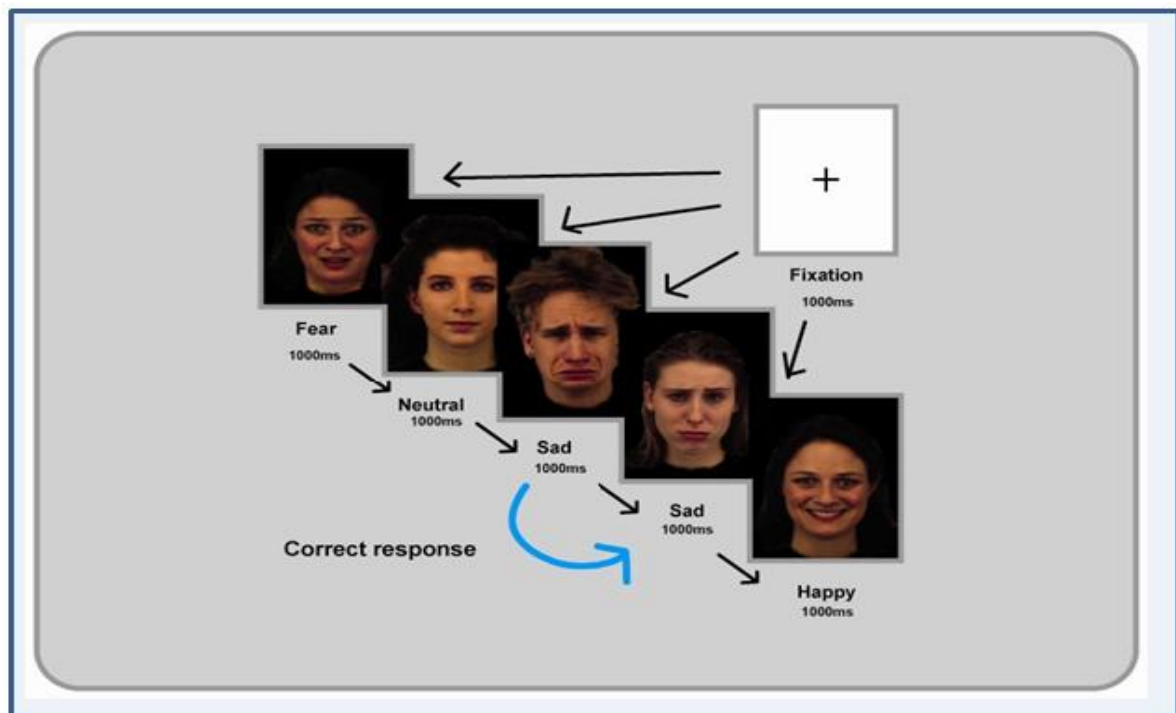
### **1.2.2 Tilordning til grupper**

Studien er et naturlig eksperiment, og gruppene er derfor eksisterende, ved at beslutning om medikamentell behandling er tatt i forkant av forespørsel om å delta i studien. Et slikt design er vanlig å bruke innen helse – forskning (Owen & Froman, 1998), hvor det kan være etisk og praktisk problematisk å tilegne mennesker til en intervensjonsbetingelse, som i dette tilfellet er medikamentell behandling.

### 1.2.3 Prosedyre

Testleder var til stede i rommet. Det ble gitt en muntlig, standardisert forklaring av paradigmet samt et skjermbilde med forklaring. Det ble kontrollert at deltakeren brukte dominant hånd. Deltakelse tok i underkant av 1 time for de fleste deltakerne. Denne besto i gjennomføring av følgende tester og skjemaer.

### 1.2.4 Emo 1 - back



**Figur 1:** Emo 1-back – oppgaven. Deltakerne ble presentert for fire emosjonelle kategorier med ansiktsuttrykk med et stimulusintervall på 1000 ms og et mellom – stimulusintervall på 1000 ms. Deltakerne ble instruert til å respondere hver gang det samme ansiktsuttrykket, men ikke det samme ansiktet, ble presentert to ganger på rad.

Emo 1 - back – paradigmet (Jonassen, 2012, figur 1) er studiens hovedmål, og er en pc-oppgave som er utviklet med tanke på å avdekke et kognitivt aspekt ved emosjonsprosessering. Denne ble administrert etter BDI. Deltakerne ble vist ulike følelsesuttrykk på en skjerm, og skulle respondere hvis et følelsesuttrykk ble vist to ganger etter hverandre. Deltakerne ble presentert for fire emosjonelle kategorier med ansiktsuttrykk (tristhet, frykt, glede og nøytralitet) med et stimulusintervall på 1000 ms og et mellom -



stimulusintervall på 1000 ms. Deltakerne ble instruert til å respondere hver gang det samme ansiktsuttrykket, men ikke det samme ansiktet, ble presentert to ganger på rad. Oppgaven tar ca. 15 - 20 min å gjennomføre. Utfallsmål er prosent korrekte svar. Korrekte svar fra den nøytrale emosjonsbetingelsen ble analysert i forhold til de andre emosjons- betingelsene. Dette paradigmet er utprøvd med mange aldersgrupper og ulike kliniske grupper (Jonassen, 2012). Oppsettet ble standardisert. Kontorer, PC, skriftlig informasjon og intervjuer var like for alle deltakere.

### **1.2.5 Tilleggs mål**

#### **BDI – Beck's Depression Inventory:**

Alle deltakere gjennomførte BDI. Dette gjorde det mulig med en objektiv vurdering og sammenligning av deltakernes depresjonssymptomer. "Cut - off " ble satt til 10, som i de fleste studier rapportert av National Institute for Health and Care Excellence (2014) gir en spesifisitet på over 70 %.

#### **Spørreskjema**

Det er i forbindelse med studien laget et spørreskjema basert på «Diagnostic interview for genetic studies» (Nurnberger et al., 1994) og «International standard classification of education» (UNESCO, 1997). Dette ga grunnlag for å inkludere kovariater av mulig betydning, og tar for seg utdanning, somatisk og psykisk helse og nåværende og tidligere medikamentbruk, blant annet for å kartlegge stoffskifteproblematikk. Det ble spurt spesifikt om organisk hjerneskade og epilepsi. Antall depressive episoder og psykologisk og medikamentell behandling knyttet til denne ble også kartlagt, samt demografiske data.

#### **Deltester i WAIS – III: Likheter og bildeutfylling (Wechsler, 2003)**

WAIS – III – deltestene regnes for å være gode mål på generell resonneringsevne. Dersom gruppene ikke var like mht. generelle kognitive funksjoner, vil denne variabelen bli inkludert som kovariat i mellom – innen – gruppe - analysene.

### 1.2.6 **Medikamenttype**

Intervensjonsbetingelsen ”medikamentell behandling med antidepressiva” begrenses til medikamenter med serotonerge og noradrenerge effekter.

### 1.2.7 **Sensitivitet**

Det ble tilstrebet å få 20 deltakere i hver behandlingsgruppe. Statistisk styrke bygger gjerne på en forventning om hvor stor effekt eller gruppeforskjell det er, og dette er ofte bestemt på grunnlag av tidligere studier eller pilotstudier. Det er ikke tidligere gjort studier med Emo 1 – back knyttet til aktuell depresjon eller bruk av AD og derfor er det ikke grunnlag for å beregne statistisk styrke basert på tidligere data. En ad hoc – estimering av statistisk styrke vil være: For å finne en effektstørrelse (eta squared) på .20 med 1 prediktor, kreves det 41 forsøkspersoner for å oppnå en statistisk styrke (.80) for beta .05. Det ble oppnådd et antall på 49 personer med nåværende klinisk depresjon, hvorav 22 ble behandlet uten medisiner og 27 ble behandlet med medisiner. Studien vil derfor kunne avdekke middels store effektstørrelser, men ikke inneha sensitivitet for å avdekke små gruppeforskjeller.

### 1.2.8 **Statistiske verktøy**

SPSS ble benyttet med analyseverktøyet ANOVA.

Enveis ANOVA ble brukt for å finne evt. gruppeforskjeller mellom kontrollene og dem med depresjon med og uten bruk av AD, i generell resonneringsevne, kjønn, alder, rapportert utdanningsnivå og andel nøyaktige svar i de ulike emosjonsbetingelsene.

Enveis ANOVA ble også brukt for å avdekke evt. gruppeforskjeller i behandlingsgruppene, i rapportert symptomnivå (BDI) og antall depressive episoder. Gruppeforskjeller som ble funnet med enveis ANOVA ble tatt med som kovariater i de videre analysene med blandet mellom – innen – gruppe – ANOVA.

Blandet mellom - innen - gruppe-ANOVA (repeated measures - analyser) er brukt for å måle forskjeller i skjevheter i tidlig, kognitiv emosjonsprosessering hos mennesker med og uten depresjon. Denne analysemetoden kan finne evt. interaksjonseffekter mellom behandlingsgruppe og emosjonsbetingelser, som er hovemålet i studien. Dette ble gjort ved å sammenligne totalvariasjon over fire emosjonelle betingelser i de ulike gruppene. Videre ble

interaksjonseffekter for to og to grupper over to emosjonsbetingelser (nøytral sammenlignet med glede, tristhet eller frykt) undersøkt. Dette er et mål på den relative emosjonspåvirkningen, sett i forhold til gruppens prestasjoner i nøytral emosjonskategori. Det er en måte å ”kontrollere” for nøytral emosjonsbetingelse på, for å finne relative forskjeller i negative betingelser.

## 1.3 Etiske aspekter

Pasientene var inne i et behandlingssystem som ivaretok deres helse og oppfølging uavhengig av deltakelse i studien. Det kunne til dels dreie seg om pasienter med begrenset kapasitet til å beskytte egne interesser, og for å ikke utøve unødige press i rekruttering av deltakere, ble dette gjort av administrativt personale. De hadde ikke et behandlerforhold til pasienten, og det kan derfor tenkes at dette medførte mindre press til å takke ja til å delta i studien. Det ble også lagt opp til at deltakere ikke trengte å bruke unødige tid og reisekostnader på å delta, ved at deltakelse tidsmessig ble knyttet til behandlingstid. Personidentifiserbare opplysninger ble låst inne i skap, som kun dem som jobbet med prosjektet, hadde tilgang til. Denne informasjonen ble oppbevart atskilt fra andre opplysninger.

Prosjektet er godkjent av regional etisk komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk.

## 1.4 Resultater

### 1.4.1 Enveis ANOVA

Med enveis ANOVA ble det funnet en hovedeffekt av gruppe i alle emosjonsbetingelser (tabell 2); nøytral [ $F(2, 99) = 6.16, p = .00$ ], trist [ $F(2, 99) = 5.85, p = .00$ ], fryktsom [ $F(2, 99) = 3.98, p = .00$ ] og glad [ $F(2, 99) = 11.88, p = 0.02$ ]. Enveis ANOVA viste forskjeller mellom kontrollgruppen og hver av behandlingsgruppene i hver av de enkelte emosjonsbetingelsene av andel nøyaktige svar, og i utdanning og Likheter ( $p < 0,05$ ). Ett unntak er at depresjonsgruppen uten medisiner ikke skilte seg signifikant fra friske kontroller i glede - betingelsen. I tillegg viste analysene en forskjell i Bildeutfylling mellom kontrollgruppen og depresjonsgruppen der man brukte medisiner. Analysene viste ingen forskjeller mellom behandlingsgruppene.

Den friske kontrollgruppen hadde høyest andel korrekte svar i alle emosjonskategorier. Depresjonsgruppen uten AD hadde lavest andel korrekte svar i frykt – betingelsen og tristhet – betingelsen. Depresjonsgruppen med medikamenter hadde lavest andel korrekte svar i nøytral - og glede - betingelsene. Forholdet mellom de ulike gruppene i ulike emosjonsbetingelser kan sees i figur 2. Deskriptive data kan sees i tabell 1.

GRUPPEVARIABEL	DEPRESJON U/ MED (22)	DEPRESJON M/ MED (27)	KONTROLL (50)	P - VERDI
<b>ALDER</b>	40.23 (SD 12.07)	39.30 (SD 13.47)	39.68 (SD 12.71)	.97
<b>UTDANNING</b>	5.25 (SD 3.25)	5.15 (SD 3.08)	7.91 (SD 3.06)	.00
<b>LIKHETER</b>	19.50 (SD 4.97)	19.41 (SD 6.32)	24.76 (SD 4.55)	.00
<b>BILDEUTFYLLING</b>	21.23 (SD 3.56)	19.85 (SD 3.38)	22.18 (SD 2.50)	.01
<b>BDI</b>	24,95 (SD 7,54)	24.04 (SD 7.10)		.66
<b>ANT. DEPRESSIVE EPISODER</b>	11.00 (SD 18.34)	13.07 (SD 27.01)		.78

**Tabell 1:** Deskriptive data og p-verdier for gruppevariabler.

EMOSJONS – BETINGELSE	DEPRESJON U/ MED (22)	DEPRESJON M/ MED (27)	KONTROLL (50)	P - VERDI
<b>NØYTRAL</b>	.78 (SD .14)	.73 (SD .17)	.85 (SD .14)	.00
<b>TRISTHET</b>	.51 (SD .18)	.57 (SD .20)	.66 (SD .18)	.00
<b>FRYKT</b>	.50 (SD .18)	.57 (SD .21)	.71 (SD .18)	.00
<b>GLEDE</b>	.90 (SD .09)	.85 (SD .18)	.93 (SD .11)	.02

**Tabell 2:** Hovedeffekt for gruppe i alle emosjonskategorier.

### 1.4.2 Repeated measures – analyser (blandet mellom – innen – gruppe - design)

Repeated measures ANOVA viste en hovedeffekt av emosjonsbetingelse [ $F(6, 99) = 19,82$ ,  $\eta^2 = .36$ ,  $p = .00$ ], og en interaksjonseffekt av gruppe og emosjonsbetingelse over alle fire emosjonsbetingelser [ $F(6, 99) = 2.37$ ,  $\eta^2 = .07$ ,  $p = .04$ ] (Figur 2.). Dette viser at emosjonelle kategorier avgjør nøyaktighet på Emo 1 - back og at disse forskjellene medieres av hvorvidt forsøkspersonen gjennomlever en depressiv episode med eller uten medikamentell behandling eller at vedkommende ikke har symptomer på depresjon.

Gruppeforskjellene er mest uttalte i prosessering av negative emosjoner (frykt og tristhet). Her er det viktig å merke seg at depresjonspasienter uten medisiner gjør det dårligst, depresjonsgruppen med AD gjør det litt bedre, mens friske kontroller gjør det best.

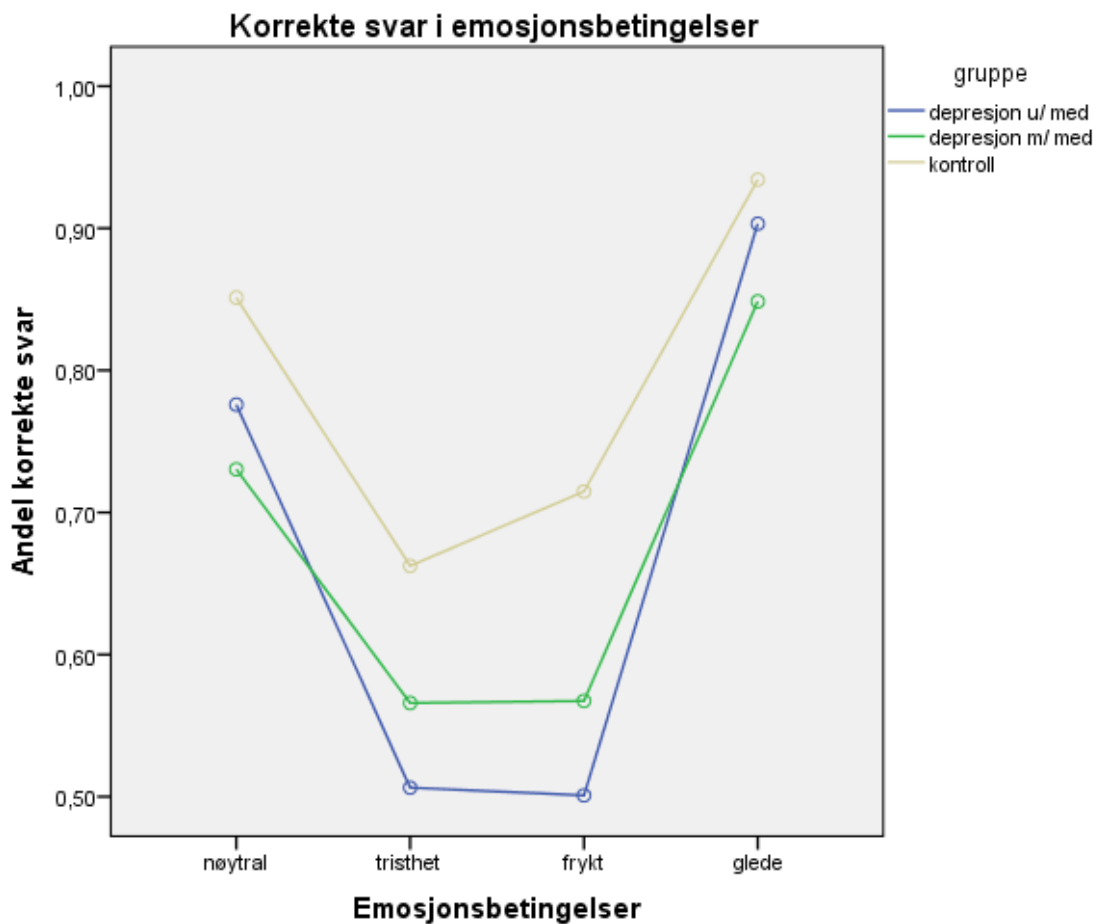
For å utforske forskjeller mellom gruppene mot den nøytrale betingelsen ble det gjennomført repeated measures – ANOVA (nøytral vs. tristhet, nøytral vs. frykt og nøytral vs. glede).

Disse analysene fant at den friske kontrollgruppen ikke var signifikant forskjellig fra depresjonsgruppen som brukte AD i verken nøytral vs. tristhet - betingelse [ $F(1, 77) = 0,46$ ,  $p = .50$ ], nøytral vs. frykt - betingelse [ $F(1, 77) = .05$ ,  $p = .83$ ] eller nøytral vs. glede - betingelse [ $F(1, 77) = .12$ ,  $p = .73$ ].

Depresjonsgruppen uten AD var signifikant forskjellig fra den friske kontrollgruppen i nøytral vs. frykt - betingelse [ $F(1, 72) = 7.880$ ,  $\eta^2 = .104$ ,  $p = .007$ ], men ikke i nøytral vs. tristhet - betingelse [ $F(1, 72) = 1.950$ ,  $p = .167$ ], selv om det er en tendens i predikert retning (Figur 2). Det var ingen forskjeller i nøytral vs. glede - betingelse [ $F(1, 72) = .063$ ,  $p = .802$ ] mellom depresjonsgruppen uten AD og friske kontroller.

De to behandlingsgruppene skilte seg fra hverandre i nøytral vs. tristhetsbetingelse [ $F(1, 49) = 4.960$ ,  $\eta^2 = .095$ ,  $p = .031$ ] og i frykt - vs. nøytral betingelse [ $F(1, 49) = 5.067$ ,  $\eta^2 = .095$ ,  $p = .031$ ].

squared = .097,  $p = .029$ ]. De skilte seg ikke fra hverandre i nøytral vs. glede - betingelse [ $F(1, 49) = .043$ ,  $p = .837$ ]. Dette viser at det predikerte mønstret som sees i depresjonsgruppene forsterkes når man tar høyde for varians knyttet til den nøytrale betingelsen.



**Figur 2 :** Gruppeforskjeller i gjennomsnitt andel nøyaktige svar i de ulike emosjonsbetingelsene.

## 1.5 Diskusjon

Resultatene viser en interaksjonseffekt mellom gruppe og emosjonsbetingelse med et mønster som støtter prediksjonene. Depresjonsgruppene med og uten medikamenter gjorde det dårligere enn frisk kontrollgruppe i negative betingelser, og denne forskjellen er mer uttalt enn i nøytral betingelse, hvor depresjonsgruppene også gjorde det dårligere. Unntaket er at forskjellen mellom depresjonsgruppen med medikamenter og friske kontroller ikke er mer

uttalt i tristhet - betingelse enn i nøytral betingelse. Depresjonsgruppen med AD gjorde det bedre i negative betingelser enn depresjonsgruppen uten AD, og denne forskjellen var ikke til stede i nøytral betingelse.

Videre analyser undersøkte om gruppene skilte seg fra hverandre i negative betingelser når det ble tatt høyde for variasjon knyttet til nøytral betingelse. Disse viser en spesifikk forskjell i fryktbetingelsen mellom depresjonsgruppen uten medikamentbruk og kontrollgruppen.

Det ble ikke bekreftet at det er en spesifikk forskjell i betingelsen tristhet mellom depresjonsgruppen uten AD og frisk kontrollgruppe. Oppsummert sees depresjonseffekten på prosessering av negative stimuli ved at begge depresjonsgruppene gjorde det dårligere i negative betingelser enn frisk kontrollgruppe og at det er en spesifikk depresjonseffekt på frykt – betingelse hos dem uten AD.

Det ble bekreftet at det er spesifikke forskjeller i tristhet og frykt mellom depresjonsgruppene med og uten medikamentbruk. Oppsummert sees medikamenteffekten ved at depresjonsgruppen med AD gjorde det bedre i både tristhet – og fryktbetingelse, og at dette var en spesifikk effekt for negative betingelser.

Resultatene viser at trade off – effekten mellom kognisjon og negativ emosjon som man finner hos friske (Tzelgov et al., 1992) er særlig uttalt ved depresjon. Mer overordnet kan det tyde på at negative stimuli skaper problemer for kognitiv oppgaveløsning ved depresjon. Dette kan belyse mulige underliggende mekanismer bak fenomenologi og kliniske symptomer. Det kan påvirke daglig fungering ved depresjon, både direkte og gjennom dannelsen av uhensiktsmessige prosesseringsmønstre.

Skjevhet i Emo 1 – back prestasjon som går spesifikt på negative stimuli har også blitt påvist hos mennesker med genetisk sårbarhet for depresjon. Skjevheten kan dermed spille en rolle i utviklingen av depresjon. Genetiske sårbarhetseffekter som er rapportert i en tidligere studie av Jonassen et al. (2013) er moderate og mindre enn den spesifikke depresjonseffekten på prosessering av fryktstimuli i denne studien. Denne effekten er stor og det støtter at forsterkende prosesser er involvert i utviklingen av depresjon, i et samspill mellom gener og miljø.

Denne skjevheten er ikke til stede hos medikamentgruppen. Effekten for AD og spesifikt bedre prestasjon i negative betingelser, er stor og nærmer seg den spesifikke skjevheten i

fryktstimuli hos deprimerte uten AD. Bedre prestasjon med AD opptrådte i forkant av bedring til subklinisk nivå. Klinisk nivå er definert som BDI > 10, og at man var inne i behandlingssystemet for depresjon. Det støtter at AD har en remedierende effekt på skjevheten som Emo 1 – back måler. Det at depresjonsgruppen med AD ikke hadde en spesifikk skjevhet mot negative stimuli støtter at svekket kognitiv kontroll i forbindelse med negative stimuli ikke er en humøreffekt eller generell depresjonseffekt. Resultatene støtter at serotonin – variasjon og – fungering er av betydning for depresjonseffekten i denne studien.

Resultatene viser at en mer aktiv komponent av informasjonsprosessering enn automatisk oppmerksomhet påvirkes av AD medikamenter. Emo 1 – back - oppgaven krever bruk av arbeidsminnet og bevisst prosessering. Resultatene tolkes som at depresjon og AD forbindes med endret bevisst prosessering av negative stimuli.

Studien kontrollerer for generelle kognitive evner gitt ved utdanning og prestasjon på WAIS – deltesten Likheter. Dette støtter at svekket prestasjon i negative betingelser er en spesifikk effekt av negativt emosjonsinnhold og ikke generell kognitiv fungering. Dårligere prestasjon i nøytral emosjonsbetingelse ved depresjon kan ha vært mer påvirket av generell kognitiv fungering, og denne effekten var ikke like uttalt når man kontrollerte for kognitiv fungering i interaksjonsmodellen.

De med depresjon gjør det ikke spesifikt dårligere i betingelsen glede, og dette støtter at den kognitive skjevheten ikke gjelder alle emosjoner som har en «valens». Selv om medikamenteffekten er spesifikk for prosessering av negative stimuli, kan det ikke utelukkes at gruppen som ble behandlet medikamentelt, i utgangspunktet ville vært enda svakere i nøytral emosjonsbetingelse enn de var etter medikamentbruk. Det kan *i tillegg* ha skjedd en generell kognitiv bedring eller endring i generell emosjonsprosessering. De som ble behandlet medikamentelt kan i utgangspunktet kan ha hatt noe svakere generell kognitiv fungering enn depresjonsgruppen uten AD. En bedring i oppgaveleddene som inneholdt negative stimuli, kan innebære at det også har skjedd en bedring i generell kognitiv fungering. Generell kognitiv bedring ved bedring fra depresjon er funnet i flere studier (Snyder, 2013). En slik generell bedring, som ikke ble funnet i denne studien, kan være en sekundær effekt av effekten som ble funnet. F. eks. kan evne til å opprettholde fokus på oppgavesett når negative stimuli er til stede, bedre den generelle evnen til å opprettholde et oppgavesett. Det kan dreie seg om en treningseffekt der man opplever mestring og blir mer vant til å fokusere på tankerekker som er hensiktsmessige eller målrettede. Slike positive endringer i generell



kognitiv fungering kan også komme på et senere stadium i bedringsprosessen. Resultatene viser heller en tendens til verre prestasjon i nøytral emosjonsprosessering ved bruk av AD. Det støtter at effektene av AD er spesifikke for negativt emosjonsinnhold, men setter også spørsmålstegn ved likheten mellom de to kliniske gruppene. Disse skilte seg ikke i BDI – skåre eller antall depressive episoder, men randomisert – kontrollert tildeling til grupper eller et test – retestdesign vil være ideelt for å støtte den spesifikke effekten av AD.

Resultatene viser ikke uttalte forskjeller i enkeltbetingelser mellom depresjonsgruppene, men viser forskjeller med store effektstørrelser når det tas høyde for varians i nøytral betingelse. Det kan skyldes at prestasjon i nøytral og negative betingelser i medikamentgruppen, ligger innenfor spennet i prestasjon hos gruppen uten AD. Hvis medikamentgruppen gjorde det like godt som eller bedre enn den andre depresjonsgruppen i nøytral betingelse, ville de kanskje gjort det enda bedre i negative betingelser og gruppeforskjeller i prestasjon på negative enkeltemosjoner ville være signifikante. Dette er likevel bare en hypotese, og det er verdt å merke seg at det ikke er overlegen prestasjon på negative betingelser per se, som er betegnende på medikamentgruppen. Det er mindre individuelle forskjeller i negativ og nøytral betingelse, som indikerer mindre interferens fra negative stimuli.

Effekten på spesifikk distraksjon fra negative stimuli er mer entydig for medikamentbruk enn for depresjon, i det den finnes for både tristhet – og fryktstimuli. De med umedisinert depresjon gjør det ikke spesifikt dårligere i tristhet - betingelsen enn kontrollgruppen, selv om de gjør det spesifikt dårligere enn medikamentgruppen. Dette indikerer at frisk kontrollgruppe har en større tendens til skjevhet i prosesseringen av triste ansikter enn medikamentgruppen.

Det at friske kan ha en skjevhet mot negative stimuli setter spørsmålstegn ved å definere skjevhet i kognitiv prosessering som avvik fra frisk kontrollgruppe. Likevel er det viktig å se prestasjon i emosjonskategorier med en frisk kontrollgruppe som «mal» fordi prestasjon i emosjonsbetingelsene kan variere av andre grunner enn emosjonsinnhold, som vanskelighetsgrad gitt av gjenkjennelighet og utvetydighet i følelsesuttrykk. Ved å sammenligne prestasjon med både frisk kontrollgruppe og nøytral betingelse, kan den negative skjevheten som er depresjonsspesifikk, skilles fra den som finnes i alle gruppene.

Det er også ulemper ved å definere negativ skjevhet i prosessering som avvik fra kognitiv prosessering av nøytrale emosjonsuttrykk. Distraksjon fra emosjonelt innhold kan føre til at de med depresjon gjør det dårligere også i nøytral emosjonsbetingelse. Ved å ta høyde for varians i nøytral betingelse kan dermed noe av den emosjonelle distraksjonen i negativ

betingelse «vaskes vekk». Prestasjon i nøytral emosjonsbetingelse ved depresjon kan påvirkes av generelle vansker med emosjonell prosessering. Distraksjon i nøytral emosjonsbetingelse kan f. eks forklares ved at nøytrale emosjonsuttrykk oppfattes som negative ved depresjon (Gur et al., 1992). Dette kan også ha skapt vansker for selve kategoriseringsoppgaven, som krever korrekt validering av stimuli. Deprimertes kognitive kontroll generelt og i en n – back –oppgave spesielt vil kunne påvirkes av negative indre og ytre stimuli også når disse ikke er konkret til stede i oppgaven.

Selv om prosessering i nøytral emosjonsbetingelse kan påvirkes av en negativ skjevhet, er det nyttig å se på negative betingelser i kontrast til nøytral emosjonsbetingelse der ikke noe annet enn emosjonsuttrykket skiller seg fra negativ emosjonsbetingelse. Analysene som sammenligner disse betingelsene inkluderer all varians knyttet til oppgaveprestasjon i negativ betingelse og dermed er det mulig å si noe om kognitiv prosessering av negative stimuli. En n – back-oppgave med mer objektive stimuli enn ansikter som kontrollbetingelse kan brukes for å finne en renere effekt av emosjonelle stimuli på kognitiv kontroll ved depresjon.

Resultatene fordrer videre forskning på kognitive skjevheter i emosjonsprosessering ved depresjon. Det bør tas høyde for evt. kliniske forskjeller mellom pasientgrupper med og uten medikamenter og i ulike stadier av sykdomsforløpet. Det bør også undersøkes om eliminering av en negativ kognitiv skjevhet ved AD medikamenter henger sammen med bedring fra depresjon.

### **1.5.1 Automatisk oppmerksomhetsskjevhet**

Emo 1 – back inkluderer et aspekt av oppmerksomhet mot emosjonelle stimuli. Likevel er oppgaveprestasjon avhengig av aktiv evaluering av disse stimulusene, og Emo 1-back vil derfor ikke eksplisitt avdekke ubevisste skjevheter. Ubevisste skjevheter i prosessering kan likevel spille en rolle for den skjevheten som ble funnet i oppgaveprestasjon hos dem med depresjon. Det er diskutabelt hvorvidt disse prosesserer negative stimuli raskere og oftere på et ubevisst nivå. Ubevisst prosessering vil kunne skje gjennom dannelse av assosiasjoner. Ved depresjon vil man ha et større utvalg av negative tanker og skjemaer som kan aktiveres som assosiasjoner. Dersom man ikke relaterer bort fra en negativ stimulus vil bevisst prosessering kunne påvirkes av hvilke skjemaer som er aktiverte.

Funn av endret automatisk oppmerksomhet ved depresjon betegnes gjerne av *manglende* skjevheter hos deprimerte i kontrast til positive, adaptive skjevheter hos friske kontrollpersoner. Økt negativ prosessering ved depresjon sees ved at negative stimuli prosesseres i like stor grad som nøytrale, eller i større grad enn positive. Normal prosessering er mindre prosessering av negative stimuli enn nøytrale og økt prosessering av positive stimuli i forhold til nøytrale (Fox, Ridgewell, & Ashwin, 2009; Harmer et al., 2010). Det tyder på at mennesker med depresjon ikke plukker opp flere negative stimuli initialt, men at friske i større grad sorterer dem vekk på et høyere prosesseringsnivå.

En automatisk skjevhet i oppmerksomhet kan føre til en annen type validering av stimulusen enn hos mennesker uten depresjon. Valideringen kan involvere et ensidig fokus på det truende eller personlig relevante ved stimulusen. Dette støttes av studier som viser en fysiologisk trusselrespons ved prosessering av negative stimuli ved depresjon (Papez, 1937).

I følge Beck (1967) sin teori om depresjon vil individets bilde av verden og seg selv forme persepsjon som et organiserende prinsipp. Individets negative skjemaer bidrar til endret oppmerksomhet (Harmer et al., 2009). Det kan skyldes at negative stimuli automatisk tillegges personlig relevante kvaliteter. I Emo 1 – back får individet beskjed om å fokusere på en objektiv vurdering av følelseskategori, men får problemer når dette gjelder negative følelser. Det kan skyldes initiale oppmerksomhetsvurderinger som primer prosesseringen på det bevisste plan. Stimulusen prosesseres som en del av negative selvskjemaer i stedet for som en del av oppgaven. Kognitiv prosessering som korresponderer med individets aktuelle følelsesmessige tilstand, kan forsterke initial fysiologisk aktivering og bidra til å opprettholde en økt oppmerksomhet mot negative stimuli. Dette fasiliterer ikke oppgaveutførelse, som krever at man ser stimulusen i sammenheng med den som kommer etter.

Negative stimuli kan være hint om trusler og nederlag som gjør at disse blir framtrædende. Nederlag og trusler kan tolkes som sannsynlige bekreftelser av negative selvskjemaer. Det kan være at man er en udugelig person, som blir bekreftet og aktualisert av negative stimuli. Det kan trigge videre prosessering i stedet for at man vender oppmerksomheten bort eller tar avstand. Nederlagene kan også være reelle. I Emo 1 – back vil man ofte gi feil respons i oppgaven og dette oppleves ubehagelig. Læringsmønstre fra tidligere erfaring med kontrolltap i oppgaveløsning kan føre til økt automatisk oppmerksomhet mot negative stimuli. Det kan være en forsvarsstrategi der man er «føre var» aktiveringen som negative stimuli utløser med påfølgende kontrolltap. Det å ha kontroll over indre strategier som et oppgavesett erstattes

med kontroll av negative følelser og tanker. Det kan igjen øke automatisk oppmerksomhet mot negative stimuli, og danne en ond sirkel.

I følge Beck (1967) sin kognitive teori har prosesseringen av negative stimuli en automatisk kvalitet i det at negative stimuli representerer «normaltilstanden» og ikke blir lagt merke til som noe uvanlig. Samtidig vil deres tilstedeværelse bekrefte normaltilstanden og bidra til en negativ sirkel. Normaltilstanden ved depresjon kan være en «unntakstilstand» med konstant indre stress (Price & Drevets, 2010). Individet kan habitueres psykologisk til en slik tilstand slik at den oppfattes som normal, som kan forklare en håpløshetsfølelse ved depresjon. Det kan også forklare manglende opplevelse av differensierte følelser.

Tendensen til skjev oppmerksomhet vil ikke være medfødt slik den framstår i klinisk depresjon eller negativt humør (Bistricky, Ingram, & Atchley, 2011). En person som har depresjon kan i utgangspunktet ha hatt et balansert og til og med positivt bilde av verden og seg selv. Det er sannsynlig at en negativ skjevhet slik den er manifestert i depresjon skyldes en dreining mot negative stimuli som en følge av en psykologisk opptatthet av disse. Negative skjemaer blir i økende grad konsoliderte. Hvis det først er etablert negative skjemaer gjennom f. eks. traumatiske barndomshendelser, og disse igjen vekkes til live av negative erfaringer, blir ens forståelse av verden, en selv og ens framtid, ens overordnede ”skjemaer”, negative (Beck, 1967).

Utviklingen av negative skjemaer involverer et samspill mellom gener og miljø. Genetisk sårbarhet for depresjon er forbundet med økt reaktivitet mot ytre stimuli, både når det gjelder positive og negative stimuli (Fox et al., 2009). Dette kan skyldes en medfødt tendens til manglende nedregulering, og negative livshendelser kan virke ekstra sterkt på dem med denne sårbarheten. Depresjon er forbundet med økt negativ prosessering uten at det har skjedd en hjerneorganisk forandring. Hjerneorganiske endringer kan være en sårbarhet for å utvikle depresjon som forsterkes av psykologiske mønstre som har vedvart over lang tid (Price & Drevets, 2010). Negative erfaringer kan bli aktivert oftere i hukommelsen til dem med denne sårbarheten. Dette kan ta opp kognitiv kapasitet fra positive skjemaer. En tilbøyelighet til å reagere på miljøstimuli kan bli en tilbøyelighet til å selektivt reagere på negative miljøstimuli. Dette kan føre til en manglende evne til å holde seg til oppgaven når denne inneholder negative stimuli.

Positive stimuli mister sin framtredenhet ved depresjon, som vist ved Harmer et al. (2010) sine studier. Det kan være en treningseffekt av at man stadig relaterer bort fra positive løsningsstrategier til fordel for potente negative temaer. Avlæring av slike emosjonelle skjevheter kan skje gjennom et eksperimentelt paradigme (Fox et al., 2009). Dette kan reversere gradvis konsolidering av negative skjemaer ved å forstyrre automatiske bottom up – prosesser.

Motivasjon er også en psykologisk tilstand som kan variere over tid og påvirker hvilke aspekter av stimuli som prosesseres (Oliveira et al., 2013). Aktivering av oppgavesettet er en konkurrerende motivasjon til negative skjemaer og kan føre til mindre prosessering av framtreddende stimuli i oppgaven (Wyble et al., 2008). I Emo 1 – back kan aktivering av oppgavesettet sensitivere individet mot de semantiske kvalitetene ved stimulus framfor de personlig relevante. Det kan også bidra til at automatisk oppmerksomhet mot negative stimuli svekkes fordi negative skjemaer overstyres. Oppgavesettet som individet aktiverer, kan svare til indre struktur og styring, som ligner på prosessering hos friske.

Om aktivering av oppgavesettet gir endret prosessering av negative stimuli ved depresjon bør undersøkes i andre studier, der man f. eks ser på kognitiv distraksjonseffekt av negative stimuli som en funksjon av vanskelige deloppgaver i oppgaven. Vanskelige deloppgaver forbindes med en bedret oppgaveprestasjon på påfølgende deloppgaver, pga. at man aktiverer oppgavesettet på nytt (Wyble et al., 2008). Dette kan forklares ved at man forberedes på senere oppgaver. Det er imidlertid ikke gitt at dette vil føre til endret validering av negative stimuli, så lenge negative stimuli er en del av oppgaven og depresjonsrelevante kvaliteter ved stimuli prosesseres i samme prosesseringsrute som andre oppgavestimuli. Aktivering av oppgavesettet i Emo 1 – back krever en bevisst fokusering på negative stimuli og en generelt økt bevissthetstilstand, i det kognitive ressurser mobiliseres. Det kan føre til videre prosessering av personlig relevante kvaliteter, som er uhensiktsmessig. Dersom det å aktivere oppgavesettet på nytt fører til mindre irrelevant prosessering, vil man forvente mindre distraksjon fra negative stimuli etter vanskelige deloppgaver. En forutsetning for å undersøke dette, er at oppgaven ikke er så vanskelig at den utløser feilrespons, som er forbundet med ruminering og svekket prestasjon ved depresjon (Compton, Hofheimer, Kazinka, Levinson, & Zheutlin, 2013).

Ubevisst emosjonsprosessering kan forplante seg oppover i det kortikale systemet ved depresjon, pga. manglende kognitiv nedregulering (Disner et al., 2011). I følge Disner et al.

(2011) vil manglende kognitiv nedregulering indirekte gjennom negative skjemaer føre til økt negativ validering av stimuli. Det ultimate resultatet er at individet får maladaptive oppfatninger av verden og sosiale interaksjoner, slik de er manifestert i negative skjemaer (Disner et al., 2011). Denne studien har vist at depresjon har en mer direkte effekt på kognitiv kontroll i oppgaveløsning.

AD kan ha en effekt på depresjonssymptomer ved å endre den initiale valideringen av ytre stimuli som er påvirket av negative skjemaer (Harmer et al., 2009). Økt plastisitet i læringsområder kan gjøre at individet danner ubevisste positive læringsassosiasjoner knyttet til positive stimuli (Harmer et al., 2009). Det kan gjøre at gamle valideringsmønstre brytes og at nye stimuli vekker flere positive assosiasjoner. En forutsetning for bedring av kliniske depresjonssymptomer kan være terapi i kombinasjon med medikamentell behandling (Harmer et al., 2009), der grunnlaget legges for bevisst konsolidering av nye positive prosesseringsmønstre.

Endret skjevhet i oppmerksomhet ved bruk av AD kan føre til økt kognitiv kontroll. Det at man blir mer tilbøyelig til å engasjere seg i positive aktiviteter kan innebære at man tar kontroll gjennom strategiske løsningsstrategier. Nettoeffekten i denne studien er økt kognitiv emosjonskontroll i oppgaveprosessering. Det gjør kognitiv regulering til et potensielt mål for AD medikamenter og terapi ved depresjon.

## **1.5.2 Kognitive trade off - effekter**

### **Egenskaper ved trade off - oppgaven**

En økt trade - off mellom emosjon og kognisjon kan skyldes redusert kognitiv kontroll ved depresjon. Kognitiv nedregulering er viktig for utførelsen av alle oppgaver som krever fokus på et bestemt oppgavesett til fordel for distraktorer og habituerte responsmønstre. Fokusering på personlig relevante kvaliteter ved stimuli vil være et slikt habituert responsmønster. I studien går fokusering på negative stimuli ut over det som kan forklares av automatisk oppmerksomhet og innebærer overstyring av det kognitive oppgavesettet. Den endrede prosesseringen vedvarer over flere stimuli og er forbundet med dårligere prestasjon på sammenligning av to påfølgende stimuli. I motsetning til i ansiktsgjenkjenningsoppgaver må man generere eller gjenkalle en følelseskategori. Gjenkalling er i større grad enn gjenkjenning assosiert med bevisst prosessering (Topolinski, 2012). I emosjonelle STROOP-oppgaver

gjøres heller ikke prosessering av følelsesinnholdet like eksplisitt som i Emo 1 – back. Resultatene samsvarer med et økende antall nevrobiologiske studier som viser endret «top down» -regulering av emosjonelle stimuli ved depresjon og endret kognitiv prosessering (se f. eks. Price & Drevets, 2010).

I Emo 1 – back er følelsesuttrykket relevant for oppgaven. Det må prosesseres for så å relateres vekk fra for å opprettholde oppgavesettet. Hvis den negative stimulusen var en utenforstående distraktor, ville det kreves et visuelt oppmerksomhetsskift å prosessere den. Dette kunne ført til svekket prestasjon på oppgaven som i større grad var påvirket av en skjevhet i initial persepsjon, og ikke kognitiv prosessering av distraktoren. En utenforstående distraktor kunne ha fasilitert oppgaveløsning hos friske sett i forhold til dem med depresjon, fordi friske har en evne til å relatere bort fra negative stimuli.

Det at oppgaven krever store kognitive ressurser kan forklare at irrelevante kvaliteter ved stimuli svekket prestasjon. Ved en enklere oppgave, f. eks ved lengre tid mellom stimuli, kunne det vært nok kognitive ressurser til å prosessere både relevante og irrelevante kvaliteter ved stimuli. Økte kognitive krav i Emo 1 - back må ikke forveksles med økt antall vanskelige deloppgaver i f. eks STROOP - paradigmet, som fasiliterer oppgaveløsning gjennom å forberede individet.

### **Betydning av endret trade - off – effekt i depresjon**

Studien belyser basal informasjonsprosessering ved depresjon. Prosessering av enkeltstimuli har betydning for kognitiv kontroll over flere sekunder. Resultatene indikerer at kognisjon spiller en annen rolle i depresjon enn grubling over indre temaer, selektiv hukommelse og negativistisk tenkning. Resultatene betegner ingen generell tilstand av tristhet, ruminering eller kognitiv sløving, fordi den kognitive kontrollen fluktuerer i løpet av få sekunder og påvirkes av negative oppgavestimuli. Resultatene har potensiale til å belyse mekanismene bak kognitive depresjonssymptomer som nedsatt konsentrasjon og bibeholdt oppmerksomhet (Ilamkar, 2014).

Den kognitive skjevheten som resultatene viser kan være påvirket av automatisk skjevhet i oppmerksomhet eller det kan være snakk om en og samme skjevhet. Et økende antall studier av kognitiv informasjonsprosessering ved depresjon antyder at det i liten grad foregår endret ubevisst emosjonsprosessering. Studier med metodiske forbehold finner først og fremst

negative skjevheter i prosessering når man har mulighet til å prosessere stimuli bevisst (Foland-Ross, 2012). Det er funnet en ubevisst trusselberedskap med funksjonell hjerneavbildning ved subliminale stimuli ved depresjon (Disner et al., 2011), men ubevisst aktivering trekker ikke på kognitive ressurser og fører ikke til endret atferd i oppgaveløsning (Disner et al., 2011). Endret prestasjon i rene oppmerksomhetsoppgaver trenger dermed ikke å være et resultat av ubevisst prosessering. Hvis kognitiv skjevhet i Emo 1 – back - utførelse er sammenfallende med en oppmerksomhetsskjevhet kan det innebære at det foregår kognitiv prosessering og - regulering av alle negative stimuli som blir lagt merke til. Det kan ha stor betydning for evnen til å engasjere seg i målrettede kognitive aktiviteter. Negative stimuli vil i noen grad være til stede i alle omgivelser som omgir individet.

Vansker med å utføre Emo 1 – back innebærer en manglende evne til å opprettholde et konsistent responsmønster. Personen får instruksjoner om å respondere på en bestemt måte, og aktiverer kognitive prosesser for å følge opp dette. Ved depresjon blir individets planer i mindre grad fulgt opp enn hos kontroller. Like gjerne som at indre negative skjemaer kan påvirke prosessering av negative stimuli, kan mangel på en indre konsistent organisering påvirke prestasjonen. Ved depresjon bestemmes prosesseringen i Emo 1 - back av kvaliteter ved stimuli heller enn indre mål og tankeinnhold. Ytre stimuli distraherer lettere individet fra aktive mål og tanker. I utgangspunktet kan det dreie seg om en skjevhet i prosessering av alle typer emosjonelle eller framtreddende stimuli, og negative stimuli spesielt (Price & Drevets, 2010). I de fleste oppgaver vil kravet til en indre syntetiserende funksjon være viktigere enn oppdagelsen av potente «cues» i oppgaven.

Friske personer har en tendens til å relatere bort fra negative stimuli relativt til nøytrale i rene oppmerksomhetsoppgaver. De har et spesifikt fokus rettet mot positive stimuli, som kan synes adaptivt. Det kan dreie seg om et system som er manifestert i hjernestrukturer som medierer individets kontroll over emosjonsprosessering. Genetisk sårbarhet kan føre til at denne kontrollen lettere svekkes. Den selektive prosesseringen synes ikke å være på et ubevisst plan, for stimuli må nødvendigvis prosesseres for å relateres bort fra. Negative stimuli kan fungere som signaler til et kontrollsistem hos friske. Depresjon kan skyldes en svekkelse i dette kontrollsistem som fører til at negativ validering blir et signal om mulig trussel i stedet for et signal om å overse noe. Det kan hindre tilnærmende atferd og organiserende aktivitet, som vil kunne redusere presisjon i kognitive vurderinger og målrettet atferd i Emo 1 - back.



Et alternativ til at trade - off - effekten mellom emosjon og kognisjon skyldes endret bevisst prosessering, er at den kognitive kontrollen i stedet «slås av» ved negative emosjonsstimuli. Fluktuerende kognitiv kontroll kan skyldes aktivering av trusselberedskap som undertrykker kognitiv prosessering (Wyble et al., 2008). I følge modellen til Wyble et al. (2008) vil kognitiv konflikt mediert av aktivitet i den bakre delen av ACC og bevisst prosessering i prefrontale områder minke til fordel for trusselberedskap (Wyble et al., 2008). Det er imidlertid ingen tendens til at aktivitet i bakre ACC minker ved negative stimuli i en emosjonell STROOP – oppgave (Mohanty et al., 2007). Dette kan tyde på at negative stimuli i likhet med inkongruente stimuli utløser kognitiv konflikt og bevisst prosessering.

Det er tidligere vist at friske har en kognitiv skjevhet i prosessering av negativt materiale relativt til nøytralt. Dette er vist når negative stimuli er en del av selve oppgaven (Wyble et al., 2008), som i Emo 1 - back. I denne studien defineres skjevhet som et avvik fra prosesseringen i frisk kontrollgruppe. Imidlertid støtter resultatene en negativ skjevhet også hos friske. Det kan tyde på at en kognitiv skjevhet i depresjon er en grad av den generelle trade - off – effekten mellom kognisjon og emosjon som finnes hos alle. Denne skjevheten hos friske påvirker ikke prestasjon i rene oppmerksomhetsoppgaver, der friske har en motsatt «skjevhet» i prosessering. Det understøtter viktigheten av å ikke bare se på graden av emosjonsvalidering, men også effektene av slik validering for kognisjon. Ytre stimuli kan ha en negativ effekt på kognisjon hos friske selv om de i større grad klarer å styre oppmerksomheten vekk i emosjonelle oppmerksomhetsoppgaver. Alternativt vil det at oppgavene ikke krever dveling ved stimuli gjøre at kognisjon ikke påvirker hos friske.

Det at AD er assosiert med endret kognitiv prosessering av negative stimuli er forenlig med tidligere funn knyttet til automatisk oppmerksomhet ved depresjon (Harmer et al., 2010; Harmer et al., 2004) men utfordrer også disse. I stedet for å «bryte kjeden» på et nivå av ubevisste assosiasjoner, indikerer resultatene at AD påvirker utvelgelse på et høyere nivå.

Endring av negative skjevheter i prosessering ved depresjon ved bruk av AD ligner på effektene av psykologisk, kognitiv behandling, som også inkluderer endringer i emosjonell informasjonsprosessering (Siegle, Carter, & Thase, 2006). Det at man gjør lignende funn med så ulike behandlingsmetoder som medikamentell og psykologisk behandling, støtter at den negative skjevheten kan modereres og er en endringsmekanisme i et klinisk bilde.

Den sterke effekten av AD på den kognitive skjevheten som Emo 1 – back måler kan brukes som en markør for effekt av AD, i den grad denne effekten er forbundet med bedring. Denne studien måler ikke bedring i diagnostiske kriterier, men støtter at kognitiv regulering er en av mekanismene som fører til humørbedring ved bruk av AD.

Endret serotoninfungering er forbundet med dårlig utførelse når man presenteres for negative stimuli i Emo 1 - back (Jonassen et al., 2013). Et nedreguleringssystem som involverer ACC er lovende for å forklare Emo 1 – back - prestasjon hos kliniske – og ikke - kliniske grupper med og uten behandling med SSRI – preparater. Eliminering av en negativ kognitiv skjevhet ved bruk av AD medikamenter som vist i denne studien, kan skyldes økt inhibering av kneet av ACC og subkortikale områder, via bakre ACC.

Disner et al. (2011) har vist at top - down - kontroll av positive emosjoner er svekket ved depresjon. Dette kan i likhet med endret prosessering av negative stimuli skyldes at emosjonell validering ikke fungerer som et signalsystem for målrettet atferd. Ved å øke kognitiv kontroll kan AD medikamenter støtte adaptiv kognitiv regulering av stimuli. Dette kan dreie prosessering mot en mer adaptiv, positiv tenkning som karakteriserer friske kontroller.

### **1.5.3 Videre forskning på kognisjon og emosjon**

Videre forskning med hjerneavbildningsteknikker vil kunne belyse prosessene som bidrar til endret prestasjon på Emo 1 – back. Hjerneavbildning under en emosjonell STROOP – oppgave antyder at kognitiv kontroll ikke «slås av» ved endret prosessering av negative stimuli. Ved å registrere hjerneaktivitet under utførelse av Emo 1 – back – paradigmet vil man kunne støtte antakelsen om at dårligere prestasjon skyldes bevisst prosessering av negative stimuli. Aktivitet i den bakre delen av ACC knyttes til kognitiv konflikt når ulike kognitive representasjoner konkurrerer (Mohanty et al., 2007). Dersom den endrede prestasjonen på Emo 1 – back skyldes bevisst prosessering av stimuli, vil man ikke forvente at aktiviteten i den bakre delen av ACC minker. Depresjon vil likevel kunne være forbundet med mindre aktivitet i den bakre delen av ACC enn hos friske kontroller under de negative betingelsene i Emo 1 – back. Friske kontroller har en mer hensiktsmessig aktivitet bakre del av ACC, der emosjonelle stimuli nedreguleres i kognitive oppgaver (Maren & Quirk, 2004) men ikke blir gjenstand for nedregulering i rent emosjonelle paradigmer (Schlosser et al., 2008).

Selv om de med depresjon har en dårligere evne enn friske kontroller til kognitiv nedregulering av emosjonelle stimuli, kan disse ha økt aktivitet i den bakre delen av ACC ved negative i forhold til ved nøytrale stimuli i Emo 1 – back. Det vil støtte at negative stimuli setter større krav til kognitiv nedregulering enn nøytrale stimuli. Kognitiv prosessering av negative stimuli medieres av aktivitet i ventrolaterale prefrontale korteks (Elliott, Rubinsztein, Sahakian, & Dolan, 2002). I følge hypotesen om bevisst prosessering av negative stimuli, vil prefrontal aktivitet ikke synke som en følge av dårligere oppgaveprestasjon.

I likhet med ACC er hippokampus et serotonintransportør - rikt område. Hippokampus er involvert i dannelsen av nye læringsforbindelser og AD har vist seg å øke plastisitet både i ACC (Jonassen, 2012) og hippokampus (Manji et al., 2003). Abnormal serotoninfungering forbindes med evnen til å danne sterke læringsforbindelser knyttet til ytre stimuli (Fox et al., 2009) mens depresjon er forbundet med manglende evne til nylæring (Price & Drevets, 2010). Registrering av aktivitet i hippokampus under utførelsen av Emo 1 – back vil kunne vise om depresjon og bruk av AD er assosiert med endret aktivitet. Økt plastisitet ved bruk av AD kan endre rigiditet i prosesseringen av negative stimuli. Økt kognitiv kontroll vil også kunne føre til endrede læringsmønstre i hippokampus, i det man fokuserer på andre ting enn følelsesmessige kvaliteter ved stimuli og prosesserer oppgaven mer sammenhengende.

I tillegg til å påvirke kognitiv kontroll, kan AD ha betydning for nylæring. Mange former for læring involverer aktive og strategiske prosesser, som medieres av kognitiv kontroll. Mennesket er hverken et blankt ark eller konsumerer en objektiv sannhet. Læring formes i et samspill mellom miljø og indre konstruerende prosesser. Denne studien viser en spesifikk skjevhet i oppgaveløsning. Andre paradigmer må brukes for å kartlegge effekten av negative stimuli på strategisk læring, som tilegning av ny kunnskap om et emne.

#### **1.5.4 Mulige implikasjoner**

Prosessering av negative oppgavestimuli kan være knyttet til en fenomenologisk opplevelse. Mekanismer der man er reaktive mot negative stimuli og i liten grad klarer å relatere bort fra dem kan være forbundet med opplevde problemer.

Ved depresjon er det vanlig med en følelse av kontrolltap (Zawawi & Hamadeih, 2009). I Emo 1 – back vil mennesker med depresjon ha en høyere feilrate enn andre, som særlig vil påvirkes av negative stimuli i oppgaven. Det å gjøre en feil har en klart fenomenologisk

kvalitet, i det de fleste forsøkspersonene selv opplever når de detter ut av oppgaven eller gjør en feil. Det å bli bevisst på tankerekker som ikke er oppgaverelevante, kan være forbundet med en opplevelse av å være ukonsentrert eller ikke ha kontroll. Det å oppleve manglende kontroll, eller manglende «sense of coherence» som er følelse av sammenheng, er forbundet med psykiske lidelser (Antonovsky, 1993). Det kan oppleves truende for personenes selvfølelse og velvære. Å kunne styre utfallet av sine handlinger eller påvirke sin situasjon, er vanskelig ved en tilstand der man er lett distraherbar og der ytre stimuli trigger et fokus på «skadebegrensning». Ved en slik tilstand vil de handlingsmål man setter seg stadig vike for mer potente negative skjemaer. Ved depresjon er det vanlig med et «ytre lokus for kontroll».

(...) de som mener at de er influert av ytre krefter vurderes å ha et ytre lokus for kontroll. De som derimot er sikre på at uansett hva som skjer med dem, behagelig eller ubehagelig, hovedsakelig er innenfor deres kontroll, sies å ha et dominerende indre lokus for kontroll (Tones, 1997; Zawawi, 2009, s. 75-76).

Denne studien kan bidra til å forklare en slik attribusjonsstil hos mennesker med depresjon, fordi den viser at ytre stimuli i realiteten påvirker kognitiv – og atferdsmessig kontroll ved depresjon.

En tilbøyelighet til å påvirkes av ytre faktorer som er typisk for mennesker med abnormal serotoninfungering, kan gjøre at disse vil profittere på psykologisk terapi, der man fokuserer på endret validering av miljøet eller korrigering av tidligere erfaringer. Disse påvirkes i større grad av eksperimentell «attentional bias modification» (Fox et al., 2009). En endring i emosjonell oppmerksomhet kan skyldes at man trener bevisste kontrollsystemer ved å knytte positivt emosjonsfokus til mer effektiv løsning av oppgaven. Det er likevel ikke vist at enkle eksperimentelle prosedyrer reverserer negative skjevheter ved aktuell depresjon, som man må regne med er forbundet med en stor grad av fastlåsthet.

Depresjon er forbundet med generelle problemer med eksekutiv funksjon blant annet når det gjelder svekket målsetting og overprøving av tidligere etablert atferd (Nitschke & Mackiewicz, 2005). Dette fører til rigiditet og persevering, og at man ikke klarer å bryte gamle mønstre eller danne organiserte handlingsplaner og strategier (Nitschke & Mackiewicz, 2005). I stedet for å være en generell svikt i konsentrasjon, kognisjon og oppmerksomhet, kan depresjonssymptomer være styrt av emosjonell aktivering og

prosessering. En konsentrasjonssvikt knyttet til negativt materiale kan også ha ringvirkninger for generell konsentrasjon, fordi negative erfaringer med for eksempel oppgaveløsning svekker motivasjon. Effekter av å ikke kunne holde tråden i en tankerekke, kan være at man gradvis mister et hukommelsesgrunnlag for slik prosessering, og at man går glipp av en treningseffekt som kommer av å konsentrere seg om en oppgave.

Ved depresjon kan terskelen for å orientere vekk fra planer være lavere enn hos friske. Depresjon kan være forbundet med en tilbaketrekking fra målrettet kognisjon og innebære en følelse av å være umotivert. Studien berører et forskningsfelt som omhandler følelsenes plassering i motivasjonssystemet (se f. eks. Tomkins (1992), Monsen, Eilertsen, Melgard, and Odegard (1996)). Det at følelser fungerer som et adaptivt signalsystem for tenkning og atferd medfører et interessant perspektiv på depressive lidelser, som ofte er forbundet med rigiditet, tilbaketrekking og tap av funksjonsnivå.

## 1.6 Konklusjon

Resultatene viser at kognitiv emosjonsprosessering er endret ved depresjon og at særlig prosessering av fryktstimuli skilles fra den i frisk kontrollgruppe og i nøytral emosjonsbetingelse.

Resultatene gir støtte til nye prediksjoner for kognitiv prosessering ved depresjon og virkningen av AD medikamenter. De viser at den negative skjevheten i prosessering som man har funnet i oppmerksomhetsoppgaver kan være en kognitiv skjevhet. Den kan være en utløsende og opprettholdende faktor ved depresjon. Den kognitive reaktiviteten mot negative stimuli svekker strategisk planlegging ved depresjon.

AD er i denne studien assosiert med endring av initial informasjonsprosessering i depresjon. Dette støtter at AD *har* en effekt på et basalt og klinisk stadium, og at denne effekten er forbundet med en endring i mekanismer som skiller mennesker med depresjon fra friske.





# Litteraturliste

- Antonovsky, A. (1993). The structure and properties of the Sense of Coherence scale. Mar 1993. *Social Science & Medicine*, 36(6), pp. doi: 10.1016/0277-9536%2893%2990033-Z
- Arentz - Hansen, C., & Moen, K. (2008). Depresjon, <http://www.lommelegen.no/artikkel/depresjon>. *lommelegen.no*.
- Beck, A. T. (1967). *Depression*. 1967. Depression. Harper and Row: New York.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Manual for Beck Depression Inventory - II. *Psychological Corporation, San Antonio, TX*.
- Beevers, C. G., Pacheco, J., Clasen, P., McGeary, J. E., & Schnyer, D. (2010). Prefrontal morphology, 5-HTTLPR polymorphism and biased attention for emotional stimuli. *Genes Brain Behav*, 9(2), 224-233. doi: 10.1111/j.1601-183X.2009.00550.x
- Bistricky, S. L., Ingram, R. E., & Atchley, R. A. (2011). Facial affect processing and depression susceptibility: Cognitive biases and cognitive neuroscience. *Psychological Bulletin*, 137(6), pp. doi: 10.1037/a0025348 21895353
- Bradley, B. P., Mogg, K., & Lee, S. C. (1997). Attentional biases for negative information in induced and naturally occurring dysphoria. Oct 1997. *Behaviour Research and Therapy*, 35(10), pp. doi: 10.1016/S0005-7967%2897%2900053-3 9401132
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 4(6), 215-222.
- Compton, R. J., Hofheimer, J., Kazinka, R., Levinson, A., & Zheutlin, A. (2013). Alpha Suppression Following Performance Errors is Correlated With Depression, Affect, and Coping Behaviors. *Emotion*, 13(5), 10. doi: 10.1037/a0032739
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A. P., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), pp. doi: 10.1038/nrn3027 21731066
- Drevets, W. C. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*, 48(8), 813-829.
- Drevets, W. C., Bogers, W., & Raichle, M. E. (2002). Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12(6), 527-544.
- Elliott, R., Rubinsztein, J. S., Sahakian, B. J., & Dolan, R. J. (2002). The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 59(7), 597-604.
- Feliciano, L., & Arean, P. A. (2007). Mood disorders: Depressive disorders *Adult psychopathology and diagnosis (5th ed.)* (pp. 286-316). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; US.
- Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*, 29(6), 683-695. doi: 10.1002/hbm.20426
- Foland-Ross, L. C. (2012). Cognitive and neural aspects of information processing in major depressive disorder: An integrative perspective.



- Fox, E., Ridgewell, A., & Ashwin, C. (2009). Looking on the bright side... *Proceedings of the royal society B*(276), 5. doi: 10.1098/rspb.2008.1788
- Fu, C. H., Williams, S. C., Cleare, A. J., Brammer, M. J., Walsh, N. D., Kim, J., . . . Bullmore, E. T. (2004). Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 61(9), 877-889. doi: 10.1001/archpsyc.61.9.877
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., . . . Northoff, G. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 63(4), 369-376. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.033
- Gur, R. C., Erwin, R. J., Gur, R. E., Zwil, A. S., Heimberg, C., & Kraemer, H. C. (1992). Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. Jun 1992. *Psychiatry Research*, 42(3), pp. doi: 10.1016/0165-1781%2892%2990116-K 1496056
- Harmer, C. J., Goodwin, G. M., & Cowen, P. J. (2009). Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *The British Journal of Psychiatry*, 195(2), pp. doi: 10.1192/bjp.bp.108.051193 19648538
- Harmer, C. J., Goodwin, G. M., & Cowen, P. J. (2010). Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patient: Reply. *The American Journal of Psychiatry*, 167(5), pp. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09121733r
- Harmer, C. J., Shelley, N. C., Cowen, P. J., & Goodwin, G. M. (2004). Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *The American Journal of Psychiatry*, 161(7), pp. doi: 10.1176/appi.ajp.161.7.1256 15229059
- Ilamkar, K. R. (2014). Psychomotor Retardation, Attention Deficit and Executive Dysfunctional in Young Non-hospitalised Un-medicated Non-psychotic Unipolar Depression Patients. *J Clin Diagn Res*, 8(2), 124-126. doi: 10.7860/JCDR/2014/7221.4026
- Jonassen, R. (2012). The Serotonin Transporter Polymorphism in Cognition: Intermediate Phenotypes associated with Emotion Regulation and Brain Function. *Series of dissertations submitted to the Faculty of Social Sciences, University of Oslo, Norway, Akademia Publishing, No 350*.
- Jonassen, R., Foss Haug, K. B., Endestad, T., Bentsen, H., Grimholt, R. M., & Landro, N. I. (2013). Associations between serotonin transporter polymorphisms and cognitive processing applying the Emo 1-back task. *Cognition and Emotion*, 27(3), pp. doi: 10.1080/02699931.2012.726213 23017007
- Jonassen, R., & Landrø, N. I. (2014). Serotonin Transporter Polymorphism (5-HTTLPR) in Emotion Processing Implications from Current Neurobiology. *Progress in Neurobiology*(Accepted Manuscript), 40. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.02.003>
- Koster, E. H. W., Crombez, G., Verschuere, B., & De Houwer, J. (2004). Selective attention to threat in the dot probe paradigm: Differentiating vigilance and difficulty to disengage. *Behaviour Research and Therapy*, 42(10), pp. doi: 10.1016/j.brat.2003.08.001 15350857
- Lavie, N., Hirst, A., de Fockert, J. W., & Viding, E. (2004). Load Theory of Selective Attention and Cognitive Control. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133(3), pp. doi: 10.1037/0096-3445.133.3.339 15355143

- Lyche, P., Jonassen, R., Stiles, T. C., Ulleberg, P., & Landro, N. I. (2011). Attentional functions in major depressive disorders with and without comorbid anxiety. *Archives of Clinical Neuropsychology*, .26(1), pp. doi: 10.1093/arclin/acq095 21148667
- Manji, H. K., Quiroz, J. A., Sporn, J., Payne, J. L., Denicoff, K., N, A. G., . . . Charney, D. S. (2003). Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*, 53(8), 707-742.
- Maren, S., & Quirk, G. J. (2004). Neuronal signalling of fear memory. *Nat Rev Neurosci*, 5(11), 844-852. doi: 10.1038/nrn1535
- Matsuo, K., Glahn, D. C., Peluso, M. A., Hatch, J. P., Monkul, E. S., Najt, P., . . . Soares, J. C. (2007). Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 12(2), 158-166. doi: 10.1038/sj.mp.4001894
- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., . . . Fox, P. T. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, 156(5), 675-682.
- Mitchell, D. G., Nakic, M., Fridberg, D., Kamel, N., Pine, D. S., & Blair, R. J. (2007). The impact of processing load on emotion. *Neuroimage*, 34(3), 1299-1309. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.10.012
- Mohanty, A., Engels, A. S., Herrington, J. D., Heller, W., Ringo Ho, M.-H., Banich, M. T., . . . Miller, G. A. (2007). Differential engagement of anterior cingulate cortex subdivisions for cognitive and emotional function. *Psychophysiology*, .44(3), pp. doi: 10.1111/j.1469-8986.2007.00515.x 17433093
- Monsen, J. T., Eilertsen, D. E., Melgard, T., & Odegard, P. (1996). Affects and affect consciousness: Initial experiences with the assessment of affect integration. Sum, 1996. *Journal of Psychotherapy Practice & Research*, .5(3), pp.
- Monsen, J. T., & Solbakken, O. A. (2013). Affektintegrasjon og nivåer av mental representasjon: Fokus for terapeutisk intervensjon i affektbevissthetsmodellen. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 50, 12.
- NICE, N. I. f. H. a. C. E. (2014). Depression: Summary table of the psychometric properties of screening tools. *Depression in cronic health problems: full guideline, appendix 21*. Hentet fra <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11664/43411/43411.pdf>, 61.
- Nitschke, J. B., & Mackiewicz, K. L. (2005). Frontal and anterior cingulate contributions to volition in depression. *International Review of Neuro- biology*, 67, 21. doi: 10.1016/S0074-7742(05)67003-1
- Nurnberger, J. I., Jr., Blehar, M. C., Kaufmann, C. A., York-Cooler, C., Simpson, S. G., Harkavy-Friedman, J., . . . Reich, T. (1994). Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry*, 51(11), 849-859; discussion 863-844.
- Oliveira, L., Mocaiber, I., David, I. A., Erthal, F., Volchan, E., & Pereira, M. G. (2013). Emotion and attention interaction: A trade-off between stimuli relevance, motivation and individual differences. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(364), 5. doi: 10.3389/fnhum.2013.00364
- Owen, S. V., & Froman, R. D. (1998). Uses and abuses of the analysis of covariance. *Res Nurs Health*, 21(6), 557-562.
- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. 1937. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 38, 725-743.
- Pavlov, I. P. (1928). Experimental psychology and psycho-pathology in animals. 1928 *Lectures on conditioned reflexes: Twenty-five years of objective study of the higher*

- nervous activity (behaviour) of animals* (pp. 47-60). New York, NY: Liverwright Publishing Corporation; US.
- Pizzagalli, D., Pascual-Marqui, R. D., Nitschke, J. B., Oakes, T. R., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., . . . Davidson, R. J. (2001). Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry*, 158(3), 405-415.
- Pourtois, G., Spinelli, L., Seeck, M., & Vuilleumier, P. (2010). Temporal precedence of emotion over attention modulations in the lateral amygdala: Intracranial ERP evidence from a patient with temporal lobe epilepsy. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 10(1), pp. doi: 10.3758/CABN.10.1.83 20233957
- Price, J. L., & Drevets, W. C. (2010). Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 192-216. doi: 10.1038/npp.2009.104
- Russchen, F. T., Bakst, I., Amaral, D. G., & Price, J. L. (1985). The amygdalostriatal projections in the monkey: An anterograde tracing study. Mar 1985. *Brain Research*, 329(1-2), pp. doi: 10.1016/0006-8993(85)90530-X 3978445
- Schlosser, R. G., Wagner, G., Koch, K., Dahnke, R., Reichenbach, J. R., & Sauer, H. (2008). Fronto-cingulate effective connectivity in major depression: a study with fMRI and dynamic causal modeling. *Neuroimage*, 43(3), 645-655. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.08.002
- Siegle, G. J., Carter, C. S., & Thase, M. E. (2006). Use of FMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry*, 163(4), 735-738. doi: 10.1176/appi.ajp.163.4.735
- Snyder, H. R. (2013). Major Depressive Disorder Is Associated With Broad Impairments on Neuropsychological Measures of Executive Function: A Meta-Analysis and Review. *Psychological Bulletin. American Psychological Association*, 139(1), 52. doi: 10.1037/a0028727
- Surguladze, S., Brammer, M. J., Keedwell, P., Giampietro, V., Young, A. W., Travis, M. J., . . . Phillips, M. L. (2005). A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 57(3), 201-209. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.10.028
- Thase, M. E., & Jindal, R. D. (2004). Combining Psychotherapy and Psychopharmacology for Treatment of Mental Disorders I Lambert, M. J. (red) *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change, 5th. ed.* USA. John Wiley & Sons, Inc.
- Tomkins, S. S. (1992). *Affect, imagery, consciousness, Vol. 4: Cognition: Duplication and transformation of information.* 1992. New York, NY: Springer Publishing Co; US.
- Tones, K. (1997). Health education, behaviour change, and the public health. I R. Detels, W. Holland, J. McEwen, & G. Omenn (red.), *Methods of public health (3rd, ed.)*. New York: Oxford University Press, 2, 24.
- Topolinski, S. (2012). The Sensorimotor Contributions to Implicit Memory, Familiarity, and Recollection *Journal of Experimental Psychology: General*, 141(2), 22.
- Tzelgov, J., Henik, A., & Berger, J. (1992). Controlling Stroop effects by manipulating expectations for color words. Nov 1992. *Memory & Cognition*, 20(6), pp. doi: 10.3758/BF03202722
- UNESCO, I. f. S. (1997). International Standard Classification of Education 1997 (ISCED 1997). Fra [www.unescostat.unesco.org](http://www.unescostat.unesco.org).
- Walter, H., Wolf, R. C., Spitzer, M., & Vasic, N. (2007). Increased left prefrontal activation in patients with unipolar depression: an event-related, parametric, performance-controlled fMRI study. *J Affect Disord*, 101(1-3), 175-185. doi: 10.1016/j.jad.2006.11.017

- Wyble, B., Sharma, D., & Bowman, H. (2008). Strategic regulation of cognitive control by emotional salience: A neural network model. Sep 2008. *Cognition and Emotion*, .22(6), pp. doi: 10.1080/02699930701597627
- Yiend, J., & Mathews, A. (2001). Anxiety and attention to threatening pictures. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology A: Human Experimental Psychology*, .54A(3), pp. doi: 10.1080/02724980042000462
- Zawawi, J. A., & Hamadeih, S. H. (2009). Depressive symptoms and Their Correlates with Locus of Control and Satisfaction with Life among Jordanian College Students. *Europe`s Journal of Psychology*, 4, 33.

